

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1926

N° 53

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE (DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1926

PAR

Marcel-Émile CANAT

Né le 31 juillet 1900 à Chazel-en-Morvan, commune de La Motte-Ternant (Côte-d'Or)

Études expérimentales, toxicologiques
et pharmacodynamiques

des

Complexes métalliques du Sulfarsénol

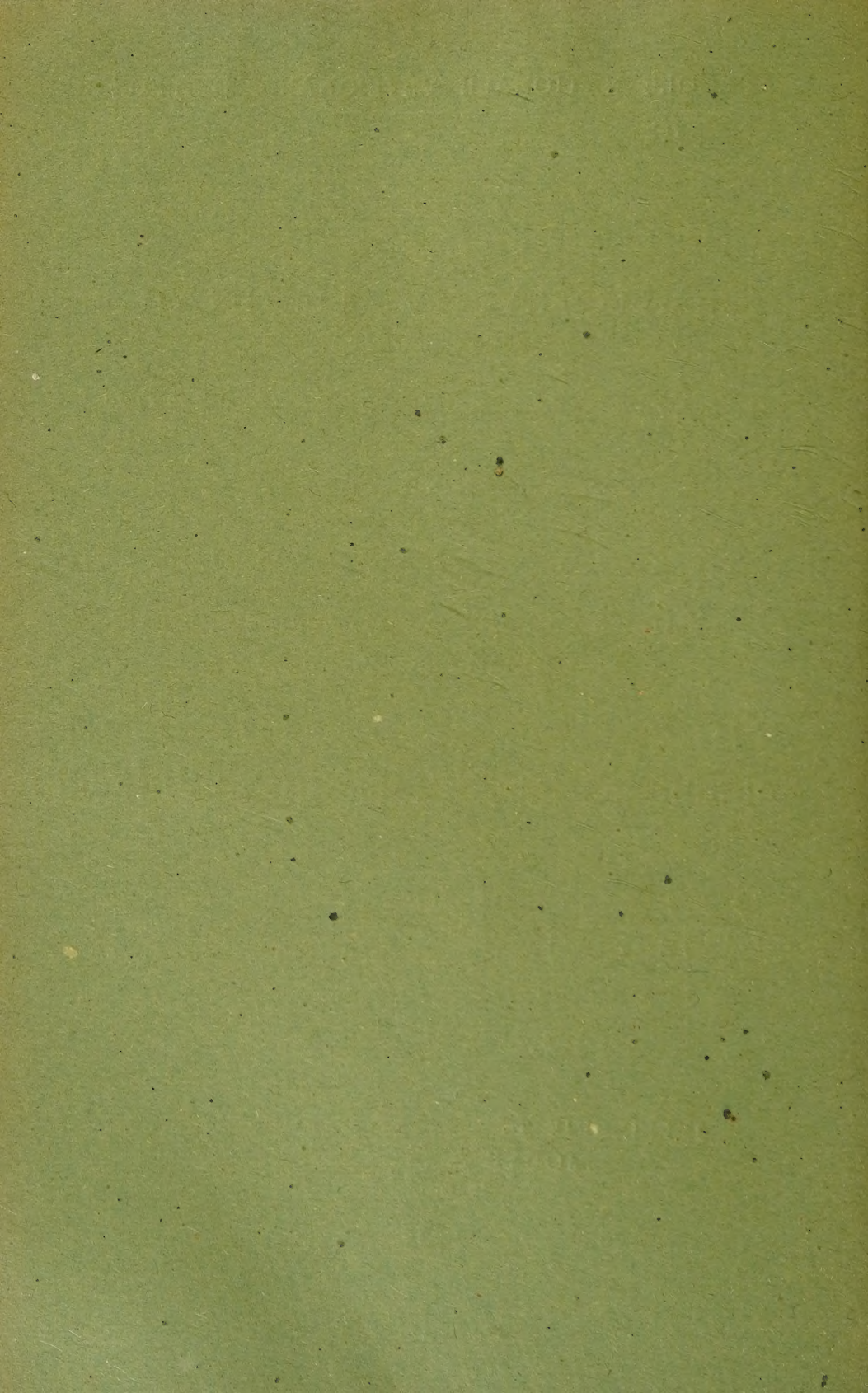
JURY { *Président* : M. DESGREZ, prof. à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. NICOLAS, } professeurs à l'École Natio-
 { M. L. PANISSET } nale Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1926



ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1926

N° 53

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1926

PAR

Marcel-Émile CANAT

Né le 31 juillet 1900 à Chazel-en-Morvan, commune de La Motte-Ternant (Côte-d'Or)

Études expérimentales, toxicologiques
et pharmacodynamiques
des

Complexes métalliques du Sulfarsénol

JURY { *Président* : M. DESGREZ, prof. à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. NICOLAS, } professeurs à l'École Natio-
 { M. L. PANISSET } nale Vétérinaire d'Alfort.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, RUE RACINE, 45

1926

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLEE.

Directeur : M. E. NICOLAS.

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire
des Écoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE.

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie descriptive des mammifères domestiques.	BOURDELLE.
Physiologie, thérapeutique générale, matière médicale	MAIGNON.
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie.	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; histoire naturelle médicale.	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique; médecine opératoire, obstétrique	MOUSSU.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique.	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique, inspection des denrées alimentaires; autopsies	PETIT.
Hygiène et agronomie; zootechnie et économie rurale	DECHAMBRÉ

CHEFS DE TRAVAUX

MM. DELMER.
LEBLOIS.

LESBOUYRIES.



MM. MONVOISIN.
MOUSSU (R.).
PETIT (M.).
VERGE.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PREMIER MAÎTRE

ALFRED MART

A MES GRAND'MÈRES

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

A M. CHARLES BOLLOTTE

Docteur Vétérinaire à Paris

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DESGREZ

De la Faculté de Médecine de Paris

*Nous le remercions de l'honneur
qu'il a bien voulu nous faire en pré-
sident notre thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. NICOLAS

Directeur de l'Ecole d'Alfort
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Témoignage de respectueuse sym-
pathie.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. PANISSET

de l'Ecole d'Alfort
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de profonde re-
connaissance pour les conseils qu'il
nous a prodigués et les moyens de
travail qu'il nous a dispensés du-
rant les deux années que nous avons
eu l'honneur d'être son assistant.*

A TOUS MES MAITRES DE L'ECOLE D'ALFORT

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES TOXICOLOGIQUES
ET PHARMACODYNAMIQUES
DES
COMPLEXES MÉTALLIQUES
DU SULFARSÉNOL

HISTORIQUE DES COMPOSÉS ARSÉNICAUX
EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

La thérapeutique par les arsénicaux, qu'elle soit externe ou interne, était déjà connue des Anciens. Au 1^{er} siècle de notre ère, Dioscoride Pedanius recommandait déjà la sandaraque (sulfure rouge d'Arsenic) aux asthmatiques pour son action eupnéique.

Tour à tour abandonnée et reprise, cette médication a été l'objet, de controverses parfois violentes, notamment au cours du XVIII^e siècle.

A la suite des travaux de nombreux savants français et étrangers, Cazeneuve, Boudin, Pearson, Fowler, Harless, Sée, les composés minéraux de l'arsenic eurent une place définitive en thérapeutique. Ce n'est, qu'en ces vingt dernières années après les recherches d'Armand Gauthier et d'Ehrlich, que les dérivés organiques ont conquis droit de cité.

La médecine expérimentale par l'apport incessant du

résultat de ses investigations vient donner à l'observation une force nouvelle. Des résultats expérimentaux et une série de faits vont servir de base aux discussions possibles.

Cet historique se bornera à l'étude des différents composés arsénicaux organiques dans leurs indications et leurs usages en médecine vétérinaire et s'il nous est donné d'empiéter sur le terrain de la médecine expérimentale ou humaine, ce sera pour noter des données dont l'intérêt général est indéniable.

Dans une de ces fameuses « expériences pour voir » un pharmacien français Cadet en 1760 obtint en chauffant de l'acide arsénieux avec de l'acétate de potasse, une liqueur d'odeur repoussante, inflammable à l'air, qui reçut le nom de « *liqueur fumante de Cadet* ».

Ce fut Bunsen qui réussit à déterminer la constitution de ce corps et il en créa par la suite une foule de dérivés.

Par l'oxydation de la « liqueur fumante » il observa la formation de beaux cristaux qui n'étaient autre que l'acide cacodylique (1837); la chimie des arsénicaux organiques était née.

En 1858, Bayer, découvrait l'acide méthylarsénique et Béchamp, en 1863, l'arséaniline.

Les composés nouveaux, restés curiosités chimiques pures, entrèrent définitivement, dans le domaine de la thérapeutique, en 1895, lorsqu'Armand Gauthier conseilla au Dr Danlos les cacodylates dans le traitement des maladies de peau; l'on peut dire avec le Professeur Richard « que toute la question de la thérapeutique

arsénico-organique a cristallisé autour de la molécule des cacodylates ». Elle a été le point de départ de recherches méthodiques, patientes et persévérantes, qui, d'une part, ont conduit Ehrlich à la découverte du 606 et du 914, et, d'autre part, Mouneyrat à celle de l'hectine.

De ces travaux sont issus les plus récents des composés arsénicaux: sulfarsénol, stovarsol, éparseno, et sulfo-tréparsan, etc...

Bunsen, le premier avait signalé la toxicité moindre de ce composé arsenical, comparativement aux dérivés minéraux. Armand Gauthier consacre en 1899 cette « atoxicité relative ».

Naudot de Montbard (76), pour la première fois, dans le *Recueil* d'Alfort, signale les bons effets du *cacodylate de soude* chez un chat atteint d'anémie grave, il termine ainsi sa note « je serais satisfait si ma communication provoquait l'essai de cette médication, au sujet de laquelle rien n'a été publié, jusqu'à présent, dans aucun journal vétérinaire ».

Ses espoirs de praticien depuis n'ont pas été déçus. Le cacodylate de soude tend à se substituer à la liqueur de Fowler partout où l'usage de cette dernière est indiqué.

Dellis (37) signale les effets heureux et rapides obtenus chez des sujets convalescents de gourme et de typhoïde.

« L'emploi du cacodylate est, dit-il, fait d'une façon courante dans les écuries d'entraînement américaines. »

Lancelleur (57) dit: « Sur un certain nombre d'ani-

maux malingres, en mauvais état, la médication a donné d'excellents résultats déterminant des augmentations de poids parfois considérables. Elle est à recommander, pour remettre rapidement en condition, les animaux bas d'état, les convalescents de maladies graves : pour faciliter l'assimilation de la ration. »

Les succès sont à peu près constants sur des chevaux anémiés et surmenés (Marcenac) (66).

L'arsenic, en effet, excite les fonctions cellulaires, augmente l'appétit, active la digestion, améliore la nutrition et favorise l'engraissement.

Blasi (9) recommande le même médicament dans la lymphadémie leucémique.

Brunet (21), dans les affections chroniques du tube digestif, obtient de bons résultats.

Le cacodylate de quinine a été essayé dans les trypanosomiasés pour « stériliser » le sang (Castellani) (2).

Dans les maladies infectieuses (Dourine et les autres trypanosomiasés) divers auteurs le préconisent Marchal (67) Mario Levi Della Vida (68), Aldo Castellani (3).

Malgré l'assertion de Brocq : « Dans l'eczéma l'arsenic est plus nuisible qu'utile » il est fait grand usage de la médication cacodylique dans les affections cutanées en général et l'eczéma en particulier.

En médecine vétérinaire, Pons (86) constate que « d'une façon générale », les résultats n'ont pas répondu à son attente toutefois ses avantages ont été constatés dans l'eczéma chronique étendu et la pododermite eczémateuse du cheval.

Administrés par la voie hypodermique, les cacodylates (soude, strychnine) sont des toniques excellents, qu'on ne saurait trop recommander dans le traitement « des convalescents, des athrepsiques des anémiés ou des sujets qui se nourrissent mal ».

Il y a peu de documents dans les publications vétérinaires concernant l'*arrhénal*.

Dans le Bulletin de thérapeutique de 1902, le Dr Thébault (108) publie un article dont les conclusions sont les suivantes :

« 1° L'*arrhénal* a donné de brillants résultats, dans tous les cas, où l'arsenic était indiqué et cela dans un temps beaucoup plus rapide, que ne le fait le cacodylate et surtout la liqueur de Fowler.

2° A part quelques accidents isolés, qui peuvent être mis sur le compte d'un produit impur donné à trop forte dose, nous n'avons jamais eu l'occasion de constater de phénomènes toxiques.

L'*arrhénal* possède donc un immense avantage et c'est à lui, que doit revenir la préférence parmi toutes les préparations arsenicales que possède la thérapeutique actuelle. »

Armand Gauthier avait dit auparavant : « Le méthylarsinate de soude aussi inoffensif dans le tube digestif qu'en injections hypodermiques a une efficacité qui semble supérieure à la quinine contre le paludisme. »

D'après Nocard et Motas, il abrègerait la convalescence des formes lentes de piroplasmose canine.

Contre la typho-anémie infectieuse du cheval, Boulin le recommande associé au benzoate de mercure.

Après une injection « stérilisante » d'atoxyl, Curasson emploie le traitement de Boulin dans les formes chroniques de trypanosomiasés.

Nicolle et Mesnil font disparaître les trypanosomiasés avec l'arrhénal administré, à dose convenable, Plimmer et Thomson (84) dans des cas semblables avaient échoué en associant l'arrhénal et le cacodylate.

Malgré les conclusions d'A. Gauthier et du Dr Thébault, Cacodylates et Méthylarsinates devaient dans la thérapeutique spécifique céder le pas à un nouveau venu : l'atoxyl, sel monosodique de l'acide anilarsinique découvert par Bechamp (1863).

C'est à Fourneau (46) que revient l'honneur d'avoir homologué l'arsenanilide et l'atoxyl.

Au début ce dernier fut employé dans le traitement des maladies de peau, au lieu et place des cacodylates.

Les premiers, Laveran et Mesnil eurent l'idée dans leurs essais de chimiothérapie expérimentale, d'essayer l'arsénite de sodium et ils montrèrent qu'il était possible de faire disparaître momentanément les trypanosomes de la circulation.

Thomas et Anton Breinil utilisèrent alors l'atoxyl sur des sujets infectés avec *trypanosoma gambiense*. Si la proportion des guérisons était faible, la vie était considérablement prolongée. L'avenir devait par la suite affirmer la fécondité de l'idée des savants français.

De nombreux auteurs relatent l'efficacité de l'atoxyl dans les trypanosomiasés (Nicolle et F. Mesnil (77), Moore, Plimmer et Thomson (84), Della Vida).

Mais le fait qu'il existe de nombreuses races de try-

panosomes d'une même affection répondant à un type classé et la « mithridatisation » des parasites aux arsenicaux (Ehrlich (42), F. Mesnil et Brimmont, etc) compliquent singulièrement le côté thérapeutique de la question.

C'est de là que découle la notion mise en lumière par l'expérimentation et la clinique qu'en thérapeutique il faut recourir aux associations médicamenteuses ou à l'emploi d'une dose très proche de la dose toxique suivant la « *therapia sterilisans magna* ».

Divers auteurs consacrant la méthode eurent alors l'idée d'associer l'atoxyl à la succinimide de mercure (Plimmer et Thomson) à la benzidine (F. Mesnil et Nicolle) au biiodure sublimé, à l'acide arsenieux et à l'orpiment (Laveran et Thiroux (58) à l'émétique (Weber et Freustenberg, Lœffler, Plimmer et Holmes).

Dans la dourine où le cacodylate avait donné des résultats incertains (Yakimoff (426), Uhlenhuth, Hübener et Woithe) (447) l'atoxyl passe pour le médicament dont les effets ont été les plus favorables. Les succès sont confirmés dans les spirilloses à titre préventif et curatif (Uhlenhuth, Gross, Dickel (445) Levaditi, Intosh (62) dans la syphilis de l'homme et du lapin avec une action préventive et curative sur la kératite spécifique (Uhlenhuth, Hoffmann, Weidanz) sans amener toutefois la destruction complète des tréponèmes (Levaditi et Yamamouchi) (63).

Anton Sticker (5) signale son action favorable sur la régression des tumeurs bénignes et malignes du chien.

Par contre, dans certaines trypanosomiasés (Lave-

ran) (58) dans les piroplasmoses canines (Richard Gonder (92), Della Vida (68) bovines, ovines (Udrisky) (113) dans la rage (Bruno-Heymann) (22) l'atoxyl est inefficace. De plus, contrairement à ce qu'indique son nom, il n'est pas dépourvu totalement de propriétés toxiques ; le cheval et le chien se révèlent parfois fort sensibles à l'administration du médicament (Lœffler, K. Ruchs et E. Walter-Uhlenhuth et Woithe (118).

Ehrlich après avoir constaté son inactivité *in vitro* reprend ses études et se propose d'obtenir par synthèse des préparations de même ordre, mais présentant un pouvoir thérapeutique supérieur et une toxicité moindre.

La découverte de la constitution chimique de l'atoxyl va donner à la Chimiothérapie arsenicale un essor plus grand et lui ouvrir un champ très vaste par la création de dérivés nouveaux. C'est en tout premier lieu l'*arsacétine* ou acétyl-atoxyl qui contre les trypanosomes résistant à l'atoxyl se montre supérieur à ce dernier (Wendelstadt), et moins toxique.

Diméthylatoxyl et *iodatoxyl* ne sont pas signalés en médecine vétérinaire.

L'*arsénophénylglycine* ou arsénophénylglycocolate de sodium est moins toxique encore et son action dans les trypanosomiasés et piroplasmoses est confirmé par les travaux de Roeh (96) Wendelstadt (122), Brenil et Nierenstein (15) George, H. F. Nuttal) dans la surra en particulier par G. Mathis et Léger (71). Toutefois sur des chevaux atteints de dourine, Popesco (87) signale la grande sensibilité du cheval à ce nouveau composé.

Son succédané, l'*arsénophénoxyétate de sodium* (559 d'Ehrlich) ne lui est pas supérieur (Broden et Rodhain (17)).

De l'*hectine* et de son composé mercurique l'*hectargyre* il n'est pas fait mention dans la littérature vétérinaire. Les arsénicaux organiques tels que l'*osarsan* employé par Velu dans les trypanosomiasés, l'*arsphénamine*, l'*amino-arséno-phénol* ou (132) (Philippe Bertin), la *tryparsamide* (Smilie), l'*arsenivan* (F. Favero) ne méritent d'être retenus qu'à titre de mention.

En 1910, à la suite de nombreux essais et de recherches poursuivies d'une façon systématique et avec sa méthode scientifique rigoureuse, Ehrlich arrive à la découverte du 606 *Salvarsan* « Ehrlich-Hata » sel chlorhydrique du dioxy-diamino-arsénobenzène (592).

Dès 1911 la médecine vétérinaire a usé largement du composé nouveau.

C'est Dschunkowsky (36) qui le reconnaît plus efficace que l'atoxyl dans les piroplasmoses du bœuf, Albert Hauer (48) dans la spirillose des oies.

Rips (95), Jøger (53) Reinecke (90) et Bauer (7) l'utilisent avec succès dans la typhoïde du cheval. Csèke (26), Wirth (124), Schnürer (102) et Kettner (54) dans la pneumonie infectieuse, Andrews (4) dans les trypanosomiasés.

Dans un cas d'eczéma polymorphe rebelle à tout traitement Mathies (70) obtient la guérison. Abenroth (4) l'utilise avec succès dans un cas de leucémie et Rüdolph Lampe (97) améliore l'état général d'un sujet atteint d'anémie pernicieuse.

Par contre, Chatelain (26) lui dénie toute efficacité dans la lymphangite épizootique et Curt Krøcker (29) enregistre un échec dans la « maladie des chiens ».

L'efficacité de ce composé organo-arsénical, dans les maladies à protozoaires, en général, a suscité de nombreuses recherches chimiques qui dans le domaine de la thérapeutique ont abouti à la création de corps nouveaux plus actifs, plus maniables et moins toxiques.

« Les nouveaux composés arsénicaux, dit Ch. Fiesinger, ont connu cette fortune de voir délaisser les premiers qui avaient été recommandés : le 606 ou arsénobenzol ou salvarsan et l'atoxyl parce que dangereux, l'hectine parce que d'une efficacité plus pâle. La vogue s'est éteinte sur les premiers enthousiasmes et s'attache à de nouveaux produits dont l'action tout aussi salubre se double d'une toxicité moindre : nous voulons dire le 914 ou *novarsénobenzol* ou néosalvarsan, le 1.116 ou galyl qui jouissent de la faveur actuelle. »

Diverses raisons ont légitimé l'abandon qui a été fait du 606 : ses solutions s'altèrent facilement et doivent être alcalinisées. On ne peut les stériliser bien qu'elles doivent être aseptiques, enfin l'injection doit être rigoureusement intraveineuse.

L'introduction du novarsénobenzol ou mono-méthylène sulfoxyrate de sodium, dans l'organisme peut se faire par voie veineuse, intrapéritonéale ou intramusculaire, par le rectum et *per os*. Descazeaux (39), L. Panisset et J. Verge (82) ont établi sa posologie, le premier chez le cheval, les seconds chez le chien.

Il a été fait usage du novarsénobenzol dans diverses maladies parasitaires ou infectieuses :

1° Velu (120) l'emploie dans les trypanosomiasés (52).

2° Darrou (35), Descazeaux (38), Houdemer (52), dans les lymphangites contagieuses.

3° Cernaianu (24) dans les spirochétoses aviaires.

4° Dans les typhoïdes, pneumonies franches et infectieuses (Martin et Pécherot) (69), Rips (93) le préfère au salvarsan. Schwerdt arrive à faire disparaître les épiphénomènes de la « Brustseuche », Wettengel (123) signale la convalescence plus courte après guérison plus rapide et remise en état plus précoce.

5° Dans les plaies d'été (Descazeaux, Türi) (III).

6° Dans le coryza gangréneux (Person) (83).

7° Dans la maladie des chiens (Panisset), Verge (80) Motas, Puricesco (74), Poenaru et Velchiu (85) Douville (41). Le 914 tend à ramener la température vers la normale (Verge) (121). Sur des chiens atteints de la forme septicémique l'action est nette et favorable, mais il n'empêche pas les épiphénomènes. Toutefois le traitement peut être, avec fruit, associé à la médication ordinaire.

8° Dans les piropasmoses du chien et anaplasmoses du bœuf le salvarsan serait à recommander, mais la rechute est de règle. Dans la morve chronique Houdemer attribue à l'emploi du novarsénobenzol la disparition de la réaction à la malléine (??).

Le galyt ou Tétraoxydiphosphotétraminodiarsénobenzène paraît jouir d'une puissance spirillicide et

trypanocide égale, sinon supérieure, à celle du 914, il est peu toxique et bien toléré.

Ayant les mêmes indications que le salvarsan et néosalvarsan il a été utilisé dans : les trypanosomiasés (Curasson (28), Velu (119), Laveran et Roudsky (60), la fièvre aphteuse chez les veaux (Michel et Simiau) (72), la lymphangite épizootique (Descazeaux) (38).

Il donne de bons résultats, associé au traitement interne dans la pododermite végétante chronique du cheval, en applications locales alors que le novarsenobenzol est plus caustique (Communication verbale de M. le Professeur Coquot).

A l'amino-phénylarsinate de soude ou 189, trypanocide et spirillicide énergique tend à se substituer son dérivé acétylé, le 190 ou stovarsol, administré par la voie buccale et sous-cutanée. Ayant déjà fait ses preuves en médecine humaine contre l'amibiase il mériterait d'être essayé dans les coccidioses animales.

C'est en 1919, dans les Annales des Maladies Vénériennes que Lévy-Bing, Lehnhoff-Wyld et Gerbay (64) signalent la découverte d'un composé arsenical nouveau le sulfarsénol provenant de la combinaison du formaldéhyde sulfoxylate de soude avec le bisulfite de sodium.

Le sulfarsénol dû au D^r Lehnhoff-Wyld a les mêmes indications que le novarsenobenzol mais il possède sur lui cet avantage appréciable de pouvoir, être injecté sous la peau sans provoquer d'induration.

Divers auteurs (Van den Branden, Van Hoff) (14) en ont fait usage dans la trypanosomiase de l'homme ;

peu de travaux nous signalent son emploi en médecine vétérinaire. Bernard l'a utilisé avec succès dans la lymphangite cryptococcique.

Milcamps (thèse vétérinaire, Paris, juin 1925) rapporte ses heureux effets dans la méningo-myélite du chien.

En 1913 simultanément Ehrlich et Karrer (43), d'une part et Danysz (32, 33, 34), de l'autre, réussissaient à créer des composés organo-métalliques des arsénobenzènes, si bien qu'Ehrlich pouvait dans une conférence faite au Congrès de Médecine de Londres en 1913 déclarer « J'ai réussi, en collaboration avec Karrer, à fixer sur les arsenicaux réduits (par exemple, sur le salvarsan) des métaux, et à obtenir des médicaments qui dans les expériences sur les animaux se sont montrés des plus actifs ».

A la même époque Danysz publiait un travail concernant les résultats obtenus, au moyen d'une combinaison arséno-argentique.

De là sont nées de nombreuses combinaisons des arsenicaux organiques avec les métaux (argent, cuivre, zinc, etc.). Le luargol ou 102 de Danysz est celui dont on fait le plus grand usage. Un mémoire de R. Dalimier indique les résultats favorables obtenus sur la syphilis.

A l'école vétérinaire de Bucarest on l'employait pour parer aux accidents de réinjections d'arsenophénylglycine chez les chevaux dourinés.

Herald-Seidelin (49), Van den Branden (10, 11, 12, 13) dans diverses communications signalent les heureux effets du cuivre-salvarsan dans la trypanosomiase

humaine. Koll emploie le néosilbersalvarsan ou 914 argentique le seul qui ait subsisté.

Ces produits sont relativement toxiques et caustiques. Injectés sous la peau, ils sont difficilement résorbés et produisent des accidents graves chez le lapin et le cobaye (Danysz). Bien que très actifs leur toxicité a empêché que leur emploi devienne plus général.

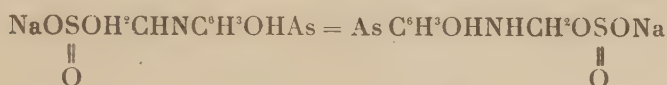
Mais l'usage de faibles doses semble devoir réduire en thérapeutique humaine le nombre restreint des cas où l'arsénothérapie paraissait d'application difficile

Les plus récents composés métalliques des arsenicaux organiques sont les combinaisons du sulfarsénol avec le cuivre, le zinc et le magnésium préparées par Lehnhoff. Ces dérivés ont déjà fait l'objet d'applications nombreuses en médecine humaine notamment dans le traitement de la syphilis. Les combinaisons du sulfarsénol et de ses divers métaux n'ont jamais été utilisées en médecine vétérinaire.

Nous avons voulu déterminer leur toxicité et leur posologie, formuler leurs indications dans le traitement des maladies animales. Ce sont les résultats de nos expériences et de nos observations qui sont consignées dans ce travail.

CARACTÈRES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DU « SULFARSÉNOL » ET DE SES COMBINAISONS AVEC LE CUIVRE, LE ZINC OU LE MAGNÉ- SIUM.

Le *sulfarsénol* est le sel sodique de l'éther sulfu-
reux acide du méthylaminoarsénophénol.



La teneur en arsenic est de 19 à 20 0/0.

Il se présente, sous l'aspect d'une poudre jaune
clair, très fine. L'odeur *sui generis* plus ou moins
marquée, rappelle celle du soufre. Il est très soluble
dans l'eau.

L'air ambiant n'a pas d'action immédiate, sur les
solutions de *sulfarsénol*. En effet, dans les essais de
laboratoire, les solutions de *sulfarsénol* peuvent être
injectées, aux animaux, même plusieurs heures et
jours après leur préparation et ne présentent pas
d'augmentation notable de toxicité.

Le *cuivre-sulfarsénol* est une combinaison complexe
de cuivre et de *sulfarsénol*, qui contient à peu près 2 0/0
de cuivre et 18 0/0 d'arsenic. C'est une poudre jaune
foncé très soluble dans l'eau. Ses solutions, si on les

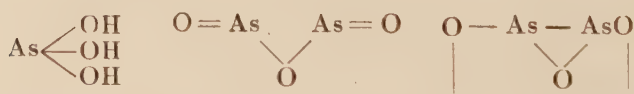
laisse à l'air, se foncent et brunissent. De là obligation de préparer la solution, au moment de l'usage.

Le zinc-sulfarsénol et le magnésium-sulfarsénol se présentent, sous l'aspect d'une poudre jaune clair. Leurs solutions, d'odeur sulfureuse, ne s'altèrent pas à l'air.

Quel a été, dans l'élaboration de ces médicaments nouveaux, le rôle des chimistes et comment en partant de l'acide arsénieux est-on arrivé au *sulfarsénol* et à ses composés organo-métalliques. Telle est la question que nous avons à préciser ?

Fourneau dans une conférence sur la chimiothérapie intitulée « de l'acide arsénieux à l'arsénobenzol » a décrit la suite des recherches, qui ont abouti aux récentes découvertes. Nous ne saurions mieux faire que de nous inspirer de cette magistrale esquisse.

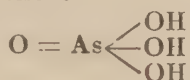
« Dans ses combinaisons l'arsenic est tantôt trivalent, tantôt pentavalent. Les substances arsenicales dans lesquelles 3 groupes monovalents seulement sont liés à l'arsenic peuvent exister à l'état de liberté :



l'acide arsénieux est un type de combinaisons trivalentes (1). Mais ces combinaisons trivalentes ont une tendance à passer au type pentavalent qui est plus stable.

1. Ces trois formules représentent : la première l'acide arsénieux hydraté, les deux autres l'acide arsénieux anhydre.

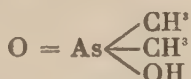
Nous commencerons par les combinaisons de l'arsenic pentavalent. Elles dérivent toutes de l'acide arsénique qui a pour formule.



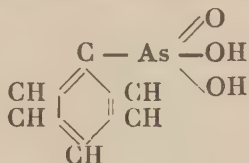
Nous constatons que les valences de l'arsenic sont saturées : 2 par l'oxygène qui est bivalent, 3 par 3 oxhydryles qui sont monovalents. Echangeons un des OH contre un radical méthyle. Nous produirons le corps :



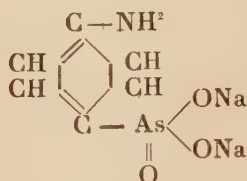
qui n'est autre chose que l'acide méthylarsénique, dont le sel de soude est connu, sous le nom d'arrhénal ou méthylarsinate de soude. Remplaçons maintenant, dans l'acide méthylarsinique un OH par le radical méthyle, nous arrivons au dérivé suivant, qui est l'acide cacodylique dont proviennent les cacodylates :



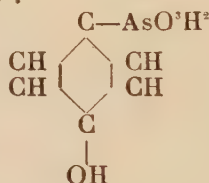
Mais nous pouvons substituer à un des oxhydryles de l'acide arsénieux, non pas seulement le radical méthyle, mais aussi le radical phényl, c'est-à-dire du benzène, dont nous aurons retiré un atome d'H. et que nous aurons rendu monovalent. Nous sommes ainsi conduit à l'acide phénylarsinique $\text{C}^6\text{H}^5\text{AsO}^3\text{H}^2$.



Encore une substitution et nous touchons enfin à l'atoxyl. En effet dans l'acide phénylarsinique nous pouvons fixer un amidogène, NH^2 , à la place d'un hydrogène ; l'atoxyl n'est autre chose que le sel de soude de l'acide amino-phénylarsinique ; NH^2 . $\text{C}^6 \text{H}^4$. $\text{AsO}^3 \text{H}^2$.



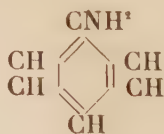
Si à la place de l'amidogène de l'atoxyl nous mettons 1 OH ; si, en un mot, nous créons une fonction phénolique, nous obtenons l'acide phénolarsinique ou oxyphénylarsinique :



qui sert à préparer le 606 ou arsénobenzol.

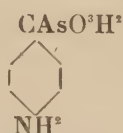
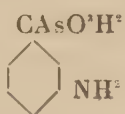
Mais ici nous devons introduire une notion nouvelle.

En examinant la formule du benzène, on remarque que si l'on substitue un radical monovalent quelconque, par ex. NH^2 à l'H d'un groupe carboné, les autres groupes carbonés ne sont plus tous identiques, entre eux, par rapport à celui qui vient d'être substitué.



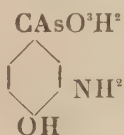
Si nous représentons par 1 le C sur lequel est fixé l'amidogène, par 2 celui qui est son voisin vers la droite et que nous continuions à numérotter les atomes de C jusqu'à 6, nous voyons que par rapport au C1, le C2 et le C6 sont identiques : ils sont placés à la même distance de C1 ; l'atome 3 est placé plus loin que l'atome 2, mais 3 et 5 sont identiques ; enfin 4 est le plus éloigné de 1. La position 2 est dite position ortho ; celle en 3 position méta, et celle en 4 position para.

Il y aura donc 3 acides aminophénylarsiniques suivant que l'amidogène sera placé en 2 ; 3 ou 4 par rapport à l'arsenic :



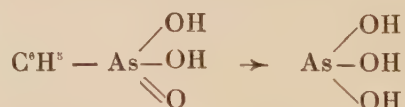
Nous avons vu que l'atoxyl est le sel de l'acide para-aminophénylarsinique. Les 2 autres acides : ortho-aminophénylarsinique et méta-phénylarsinique sont connus, mais ils n'ont pas d'emploi médical car ils sont plus toxiques que l'atoxyl. Cependant si l'acide méta-aminophénylarsinique n'est pas employé, tel quel, le noyau qui le constitue entre dans la composition du 606

Enlevons en effet à l'acide méta-aminophénylarsinique 1 atome d'H au carbone placé dans la position para, et remplaçons cet atome H par

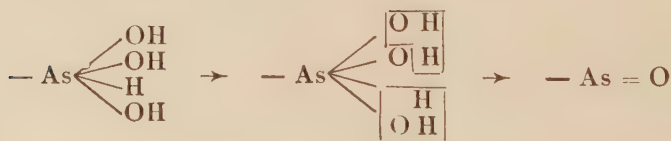


un OH pour créer une fonction phénolique. Nous obtenons l'acide méta-amino-para-phénolarsinique. Cet acide sert de matière première pour la fabrication du 606 et du stovarsol.

Le 606 se prépare en effet, en réduisant l'acide amino phénolarsinique. Nous allons voir par quel mécanisme. Qu'entend-on par réduction en chimie organique ? La réduction consiste dans l'enlèvement de l'oxygène par l'intermédiaire de l'hydrogène. Considérons la fonction arsinique dans la molécule précédente ; faisons agir l'hydrogène sur cette fonction : nous voyons qu'il détache d'abord une des liaisons de l'arséno avec



l'oxygène et se fixe sur ce dernier. Comme on le voit l'arsenic n'est plus saturé et peut absorber un atome d'H pour former le groupement :

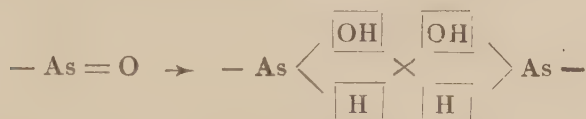


De tels assemblages moléculaires ont une tendance à perdre de l'eau qui, comme nous l'avons vu, est formée de 2 atomes d'H pour un atome d'O. Si nous détachons 2 molécules d'eau, il reste le groupement $\text{AS} = \text{O}$ qui est un oxyde d'arsine.

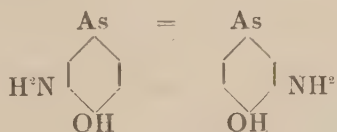
Le premier stade de la préparation du 606, qui contient ce groupement, est l'oxyde d'aminophénolarsine.

C'est une substance des plus intéressantes, car elle agit *in vitro* sur les spirochètes et les trypanosomes à des dilutions extrêmement faibles, et on admet actuellement que c'est sous cette forme que le 606 agit dans l'organisme.

Nous poursuivons la réduction. En amenant de l'hydrogène au contact de la molécule d'oxyde d'arsine nous ouvrons encore une fois la liaison entre l'oxygène et l'arsenic et nous fixons 2 atomes d'H. Si nous mettons en présence 2 molécules

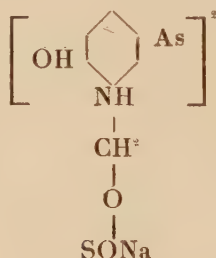


ainsi constituées, nous voyons qu'elles peuvent perdre de l'eau, en libérant des valences d'arsenic ; celles-ci se réunissent et nous arrivons ainsi à l'arsénodiaminodiphénol dont le chlorhydrate est le 606 ou salvarsan ou arsénobenzol. Vous vous souvenez que pour l'emploi on dissout le 606 dans la soude. La fonction phénolique confère aux molécules qui la contiennent la propriété d'être :

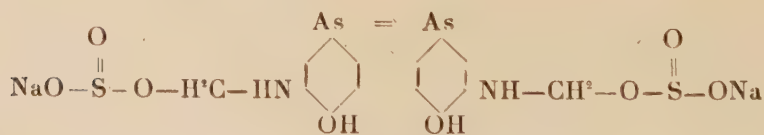


solubles dans les alcalis, mais non dans les carbonates. Il va sans dire, que les solutions alcalines du 606 sont très irritantes pour les tissus ; il est même surprenant qu'elles ne provoquent pas d'avantage de désordres

quand on les introduit dans les veines. On a donc essayé de solubiliser le 606 autrement que par la soude concentrée et c'est ainsi qu'on a été amené à préparer parmi bien d'autres composés, une substance, qui a presque détrôné le vieux salvarsan : le néosalvarsan ou novarsénobenzol. Le procédé consiste à introduire dans la molécule du salvarsan une combinaison sulfonée spéciale très acide, de façon à pouvoir en faire des sels neutres solubles dans l'eau. Cette combinaison est obtenue en traitant l'aldéhyde formique par l'hydrosulfite de soude, ce qui donne le formaldéhyde sulfoxylate de sodium : $\text{CH}^2 \text{OH OSO}^-\text{Na}^+$.



Ce sel forme avec le 606, éliminant de l'eau, un complexe qui n'est autre que le novarsénobenzol. Si on opère la combinaison avec le bisulfite de sodium on obtient le sulfarsénol. »



Le zinc, le cuivre et le magnésium sulfarsénol forment pour ainsi dire la continuation des recherches faites par Ehrlich et Karrer (1913) (compte rendu du

Congrès de Médecine de Londres) qui signalaient les premiers, les combinaisons organo-métalliques des arsénobenzènes.

La publication de Danysz (32-33) a trait aux résultats obtenus au moyen d'une combinaison d'argent et de 606 et ensuite de son Luargol, sulfate de dioxydiaminoarsénobenzolate de bromure d'argent et d'antimonyle ou 102, qui contenait en plus de l'argent et de l'arsenic, de l'antimoine.

« Le fait qu'un certain nombre de microbes s'accou-
« tument aux produits destinés à les détruire, dans
« l'organisme malade et forment des races plus résis-
« tantes a conduit à l'idée d'employer simultanément
« ou successivement plusieurs produits que l'on
« supposait actifs. »

Cette notion acquise avait été le point de départ des associations médicamenteuses dont il est fait mention à l'étude de l'atoxyl.

Certains microbes sont plus faciles à accoutumer aux « sérums normalement bactéricides et aux sels de métalloïdes que contre les alcaloïdes et surtout les sels de métaux, les plus puissants antiseptiques *in-vitro*, mais qui n'agissent que d'une façon à peine appréciable, sur les mêmes microbes de l'organisme ».

Cette affinité plus ou moins grande des antiseptiques pour les éléments de l'organisme ou pour les parasites avait été mise en lumière par Ehrlich.

Ce sont ces considérations générales qui ont conduit Danysz « à l'idée de combiner plusieurs sortes de produits actifs, pour associer dans la même molécule

l'affinité élective de l'un, à la puissance antiseptique de l'autre ».

Danysz signale l'usage d'une combinaison arséno-argentique obtenue en faisant agir l'azotate d'argent sur l'arsénobenzol et dans laquelle l'argent est dissimulé à ses réactifs ordinaires. Les résultats ont été favorables dans des cas expérimentaux où des doses doubles, triples des sels d'argent, d'atoxyl, d'arsénobenzol injectées séparément n'avaient produit que des effets peu appréciables.

En 1914, Danysz publiait une nouvelle note concernant l'obtention de composés de chlore, de brome et d'iode de dioxydiaminoarsénobenzol et d'argent.

« J'ai constaté, dit-il, que les chlorure, bromure et iodure d'argent fraîchement préparés se dissolvent plus ou moins rapidement, dans la solution de chlorhydrate d'arsénobenzol en donnant des solutions dans lesquelles l'argent et l'halogène sont également dissimulés. Cependant la solution du bromure et de l'iodure d'argent dans l'arsénobenzol est lente : aussi j'ai dû imaginer une méthode permettant de les solubiliser instantanément, condition essentielle pour la bonne conservation des composés arséno-argentiques. On arrive à ce résultat en dissolvant au préalable l'iodure et le bromure d'argent dans une solution de cyanure de potassium. » Comme la préparation est à peu près la même pour tous ces composés je ne décrirai que celle du complexe arsénobenzolbromoargentique.

« En ajoutant, goutte à goutte, une solution de bromure d'argent, dans du cyanure de potassium à

une solution du composé arsenical d'Ehrlich, on voit que chaque goutte forme d'abord, un précipité, qui se redissout rapidement et le liquide devient limpide, tout en prenant une teinte plus au moins foncée. On constate en même temps un dégagement d'acide cyanhydrique. Aussitôt qu'on voit apparaître un précipité permanent dont la formation plus ou moins tardive dépend de la quantité de cyanure de potassium mise en œuvre et seul neutralisant l'acide chlorhydrique de l'arsénobenzol, on ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique pour dissoudre le précipité formé et l'on peut introduire ainsi la quantité de bromure d'argent correspondant à une molécule de ce sel pour une molécule de chlorhydrate d'arsénobenzol. »

« On obtient finalement une solution limpide plus ou moins colorée, dont l'acide sulfurique précipite l'arsénobenzolbromo argentique, à l'état de sulfate insoluble dans l'eau et qu'on lave soigneusement, afin de le débarrasser des dernières traces de cyanure et de chlorure de potassium. »

« En suivant ces indications, on prépare une poudre, dont la couleur varie du jaune orangé au brun foncé suivant la proportion plus ou moins grande d'argent fixé et qui se redissout facilement dans de l'eau légèrement alcalinée par de la soude. »

Bien que très actifs, la toxicité et la causticité de ces composés a empêché la généralisation de leur usage. En effet le néosillersalvarsan ou 914 argenté, le seul qui ait subsisté est à peu près deux fois plus fort que le 914, il n'y a pas grand chose de gagné à son emploi.

Les sels allemands contiennent, en général une ou deux molécules de métal par molécule de salvarsan ; le luargol de Danysz ne contient plus les métaux en proportions équivalentes exactes.

Autant les Allemands que Danysz ont sans doute attaché une importance très grande à l'effet du métal dans ces combinaisons comme agent parasiticide indépendant. Le point de vue envisagé par le Dr Lehnhoff Wyld est tout à fait différent.

Il s'est d'abord occupé de préparer un certain nombre de produits organo-métalliques du sulfarsénol (cuivre, zinc, magnésium, bismuth, mercure, cadmium, argent) en mesurant le pouvoir activant des métaux dans ces combinaisons à l'effet de trouver un métal qui en multipliant les effets parasitotropes du médicament, n'augmente pas son action toxique. Il a pu observer que tous ces métaux ont augmenté plus ou moins, mais d'une manière très prononcée l'activité du sulfarsénol et que pour certains d'entre eux plus spécialement pour le cuivre et le zinc, l'augmentation de l'effet parasiticide était plus forte que l'augmentation de toxicité, quand on se contentait d'ajouter le métal en quantité plus petite (moins qu'un équivalent par molécule d'arséno) qu'on ne l'avait fait jusqu'à présent.

Il trouva dans le zinc, métal à poids atomique relativement petit, une substance, qui unie au sulfarsénol, donna un produit de toxicité très réduite, ne dépassant pas celle du sulfarsénol courant, mais possédant sur les affections à trypanosomes (Nagana) et sur les spirilles de la fièvre récurrente chez les animaux, une

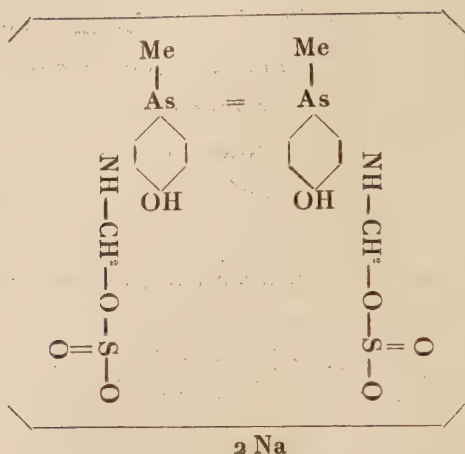
action à peu près trois fois plus intense que celles du sulfarsénol. Ces essais ont été confirmés par le D^r Dale de Londres pour d'autres trypanosomes.

Pour les différentes concentrations en métal, les courbes de toxicité et d'activité ayant une inclinaison différente se croisent à un point donné commun ; ce point représente le lieu où un minimum de toxicité se combine à un maximum d'activité ; c'est donc la concentration la plus favorable pour l'usage thérapeutique, celle qui possède le quotient chimiothérapique le plus petit. C'est ainsi que le zinc-sulfarsénol ne commence à augmenter de toxicité qu'une fois qu'on a dépassé l'addition de zinc dans la proportion de 2 0/0. A ce moment, il est devenu trois fois plus actif que le sulfarsénol sans être plus toxique.

Pour le cuivre, l'index est un peu moins favorable, à peu près une moitié.

Au point de vue chimique, il s'agit de combinaisons complexes, dans lesquelles le métal forme partie du noyau moléculaire central, étant attaché à l'arsenic par des affinités restées libres, après réduction de l'arsenic pentavalent en arsenic trivalent. Il s'agit d'une liaison non ionogène. Le métal y est par conséquent dissimulé et non accessible aux réactifs courants et caractéristiques des ions-métal correspondants, tels qu'ils se trouvent dans les solutions à sels plus ou moins dissociés.

Leur formule générale est la suivante :



Il est difficile de s'expliquer pour le moment le mécanisme qui détermine l'augmentation d'activité de l'arsénobenzène quand un métal lui a été lié.

Il semble logique d'admettre avec Lehnhoff-Wyld que le métal exerce une action de présence simplement à la manière d'un catalyseur.

Son action spécifique propre ne peut pas être très importante, étant donné que tous les métaux augmentent l'activité, même ceux qui sont dépourvus d'une action spirillicide ou tréponémicide marquée, comme par exemple le zinc.

Tels sont brièvement résumés les caractères chimiques et physiques de ces dérivés nouveaux; l'exposé des chapitres suivants sera la consignation de nos expériences et observations personnelles.

ACTION PHYSIOLOGIQUE

Le *sulfarsénol*, dans ses composés avec le cuivre, le zinc et le magnésium, peut être administré, par la voie intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire.

C'est par l'injection intraveineuse, que nous avons déterminé la dose toxique minima, à la suite d'essais pratiqués sur des chiens sains, qui avaient reçu une quantité de moins en moins élevée du produit (nous rapporterons cette dose en centigrammes par kilogramme de poids).

CHIEN

A. — VOIE INTRAVEINEUSE

L'injection a été pratiquée, suivant la technique courante, à la veine saphène externe ou à la radiale, au choix. Pour éviter les déplacements de l'aiguille, l'injection a toujours été poussée rapidement, cette façon de faire ne nous a pas semblé avoir d'inconvénients. Le solvant a été de l'eau distillée. Le titre de la solution extemporanée a varié avec la dose injectée, comme en témoignent les observations qui vont suivre.

Cuivre sulfarsénol

Nous avons pu observer deux séries d'animaux.

Dans la première, l'injection a toujours été suivie de mort rapide.

Dans la seconde, les sujets ont survécu ; une dose, même répétée, n'a provoqué que des symptômes graves, alarmants même, sans être suivis de mort.

SÉRIE A

1. Chien blanc marqué de fauve à la tête et sur les fesses.

Poids 9 kilos : 33 centigrammes environ par kilog.

Injection intraveineuse de 3 gr. 36 de cuivre sulfarsénol dissous dans 10 cc. d'eau distillée à 10 h. 25.

10 h. 30. — On observe une défécation, du ténesme et un peu d'agitation, puis des efforts de vomissements, contraction du diaphragme et polypnée.

10 h. 37. — Le sujet reste couché, fait des mouvements répétés des yeux, le pouls se ralentit et tombe à 40 pulsations à la minute.

10 h. 43. — Efforts de vomissements, membres contractés en extension.

10 h. 49. — Mort.

L'autopsie, pratiquée immédiatement, décèle des lésions congestives étendues à tous les organes : intestin, estomac, foie, poumons, reins et vessie, le sang noir est incoagulé. Mort en 24 minutes.

Albumine dans l'urine.

2. Chien pie-noir. — Poids 14 kilog. 30 centigrammes par kilog.

Injection intraveineuse de 1 gr. 20 de cuivre-sulfarsénol dans 10 cc. d'eau. 10 heures.

10 h. 4. — Défécation.

10 h. 15. — Selle liquide, le membre droit postérieur, où a été pratiquée l'injection, se révèle très sensible au toucher, l'appui est supprimé (un peu de la solution ayant fusé dans le conjonctif péri-veineux), toute l'extrémité du membre est congestionnée et augmente de volume, un thrombus est observé au niveau du point d'injection.

11 h. 11. — Nouvelle injection de 0 gr. 60.

11 h. 15. — Nouvelle injection de 1 gr. 20.

11 h. 16. — On observe alors des vomissements sanguinolents répétés, polypnée et dyspnée, défécation diarrhéique et contractions brusques du diaphragme.

11 h. 25. — Le sujet vacille et tombe.

11 h. 35. — Sialorrhée et mort.

A l'autopsie, congestion généralisée à tous les viscères (reins, foie, estomac, intestin, poumons, vessie) le sang est non coagulé.

3. Chien blanc, marqué de noir à la tête et à la côte droite.

Poids 14 kilog. 24 centigrammes par kilog.

Injection intraveineuse de 3 gr. 32 de cuivre-sulfarsénol dans 10 cc. d'eau à 10 h. 42.

10 h. 43. — Vomissement, défécation, le sujet vacille.

La respiration s'accélère, chaque expiration est marquée par un rejet du contenu liquide de l'estomac et de salive. Le pouls se ralentit, 45 pulsations.

10 h. 49. — Le décubitus latéral est complet, le pouls devient imperceptible, vomissement sanguinolent.

10 h. 50. — On observe des tremblements et la disparition du réflexe oculo-palpébral.

10 h. 54. — Mort.

A l'autopsie : le sang est encore noir, incoagulé. Congestion du foie, des reins, des poumons, à ces derniers organes elle est un peu marquée, les muqueuses stomacale, intestinale et vésicale sont apoplectiques, en certains points, tandis qu'en d'autres on observe des suffusions et des plis hémorragiques.

4. Chien pie-rouge. — Poids 11 kilog. : *17 centigrammes par kilog.*

Injection intra-veineuse de 1 gr. 92 de *cuivre-sulfarsenol* dans 10 cc. d'eau, 11 h. 4.

11 h. 6. — La démarche devient incertaine, titubante. On observe une défécation puis le sujet se couche, de nouveau défécation puis, des efforts de vomissement, accélération de la respiration, le décubitus latéral est complet.

11 h. 30. — Nouveau vomissement.

11 h. 45. — Mort.

A l'autopsie : l'intestin, l'estomac, le rein et la vessie sont violemment congestionnés, sang non coagulé.

5. Chien fauve. — Poids 20 kilog. : *9 centigrammes par kilog.*

Injection de 1 gr. 80 de *cuivre-sulfarsenol* dans 10 cc. d'eau distillée, 10 h. 50.

11 h. — Mictions répétées, défécations, mais le sujet ne paraît pas devoir être plus incommodé.

12 h. 30. — Le chien est retrouvé ayant vomi du sang, de la bile, il est couché, très abattu, comme atteint d'une céphalée

intense. La respiration est ralentie, les battements cardiaques ne sont plus perceptibles qu'à l'inspiration. La simple pression sur la région épigastrique suffit à provoquer le rejet d'un liquide clair et citrin puis spumeux.

12 h. 35. — Mort.

Autopsie. — On observe de la congestion stomacale, intestinale ; l'estomac renferme un liquide spumeux et filant ; le foie, les reins, la vessie sont congestionnés. L'urine analysée, la veille, n'avait révélé ni sucre, ni albumine ; elle ne renferme à nouveau, ni sucre ni albumine.

Congestion du poumon : à la coupe il s'en écoule un liquide rosé, les sommets moins congestionnés sont emphysémateux, congestion du myocarde et des méninges, sang noir incoagulé.

Commentaires. --- Ces doses de cuivre-sulfarsénol doivent être considérées comme ayant une action toxique immédiate. Les symptômes sont variés et traduisent, notamment des phénomènes intenses dans les territoires sous la dépendance directe du nerf pneumogastrique.

Ce qu'avaient déjà observé L. Panisset et J. Verge avec le novarsénobenzol se retrouve ici. Le tableau clinique de l'intoxication par le cuivre-sulfarsénol est dominé par des vomissements et des défécations souvent hémorragiques, du ténésme. La respiration et la circulation tout d'abord accélérées se ralentissent petit à petit.

Dans les cas d'intolérance même légère chez l'homme, on a observé des frissons, de la diarrhée, des maux de tête, de la fatigue, des nausées. Cet ensemble de

symptômes se retrouve chez nos différents sujets soumis à des doses dépassant la dose limite.

Les lésions macroscopiques ne peuvent que confirmer l'opinion émise par Launoy touchant l'action des arséno-benzènes sur le territoire innervé par le vague.

Elles se résument, en une congestion intense de tous les organes des cavités splanchniques.

SÉRIE B

Avec des doses moins fortes, les chiens ont survécu, soit à une seule injection, soit à des injections répétées durant plusieurs jours.

La dose de 9 centigrammes nous paraît être la dose toxique minima.

6. Chien fauve. — Poids 7 kilog. $1/4$: 8 centigrammes par kilog. Injection intraveineuse de 60 centigrammes de cuivre-sulfarsénol dans 10 cc. d'eau.

On observe un vomissement et une défécation, le sujet semble légèrement fatigué et atteint de céphalée, le lendemain il n'y paraît plus.

7. Chien noir. — Poids 7 kilog. 6 centigrammes par kilog. Injection intraveineuse de 42 centigrammes de cuivre sulfarsénol dans 10 cc. d'eau distillée.

Une demi-heure après l'injection, le chien vomit et fait une défécation ; pas d'autres symptômes.

8. Chien noir frisé. — Poids 11 kilog, 5 centigrammes par kilog. pendant 5 jours.

Injection intraveineuse de 55 centigrammes de cuivre sulfarsénol dans 10 cc. d'eau distillée.

28 octobre. — Pas de phénomènes immédiats.

29 octobre. — 5 minutes après on observe du prurit généralisé défécation, vomissement sanguinolent. Le sujet marque une certaine agitation, une heure après les vomissements ont cessé mais perte d'appétit, par contre polydipsie.

30 octobre. — Vomissement sanguinolent après l'injection puis vomissement spumeux.

31 octobre. — Le sujet a des vomissements répétés renfermant du sang, nausées avec efforts vains de vomissement. Albumine dans l'urine.

1^{er} novembre — Le sujet vomit à nouveau, il paraît très affaibli, la perte de poids au bout des 5 jours a été d'un kilo et demi, l'anorexie a duré 6 jours. Quelques jours après l'appétit revient et le rétablissement est rapide, huit jours après le sujet a repris sa gaité et son poids s'est relevé presque à ce qu'il était avant l'expérience.

L'albumine a disparu de l'urine.

9. Chien pie fauve. — Poids 7 kilog. 4 centigrammes par kilog.

Le sujet présente de la bronchite et l'urine renferme de l'albumine.

Injection intraveineuse de 30 centigrammes de cuivre-sulfarsénol dans 10 cc. d'eau distillée. 10 h. 40.

11 h 5. — Défécation sanguinolente, le sujet a durant cinq minutes du ténesme et rejette à la fin du sang en nature.

Deux jours après nouvelle injection.

On observe de l'abattement, l'anorexie dure depuis deux jours.

Le troisième jour, le sujet très abattu et dont la mort est imminente est sacrifié.

L'autopsie révèle de la congestion du foie, des reins, de l'estomac et de l'intestin, et des lésions de bronchite, dont le sujet était atteint.

Commentaires. — De ces dernières observations, il résulte que l'injection d'une dose faible comme cinq centigr. par kilog., est dangereuse, si elle est répétée quotidiennement, bien qu'encore, elle puisse être donnée une seule fois, mais il y aurait lieu de tenir compte des susceptibilités individuelles, ce que l'on ne peut prévoir.

Le tableau clinique reste le même, vomissements, diarrhée et abattement en forment la trame.

La dose de 5 centigrammes sera considérée comme la dose minima dangereuse.

Les doses plus faibles paraissent de prime abord ne pas devoir tuer le sujet. Ce qui ressort de l'observation 9, va nous obliger à tenir compte des susceptibilités individuelles eu égard à l'intégrité de certains organes, du rein notamment, en raison de son rôle d'émonctoire.

L'utilisation des doses variant autour d'un centigramme par kilog. nous a donné satisfaction au point de vue thérapeutique. Nous la conseillons chez le chien bien qu'encore elle soit deux fois plus forte que celle employée chez l'homme, même répétée (voir thérapeu-

tique) elle ne nous a donné aucun accident. Nous la considérons comme la dosethérapeutique chez le chien.

Zinc-sulfarsénol

Le zinc-sulfarsénol s'est révélé beaucoup moins toxique que le cuivre-sulfarsénol. Nous pouvons même dire que nous n'avons pas atteint la dose toxique immédiate au même titre qu'avec le cuivre-sulfarsénol. Mais vu son importance relative nos essais n'ont pas été poussés au delà de 60 centigrammes par kilog.

10. Chien fauve. — Poids 14 kilog. 60 centigrammes par kilog.

Injection intraveineuse de 8 gr. 40 de zinc-sulfarsénol dans 40 cc. d'eau à 1 heure.

1 h. 5. — Le sujet salive abondamment, puis présente des mouvements convulsifs, de l'agitation, de la tétanie des membres. Tombé en décubitus latéral, il ne peut reprendre la station debout. Il affecte des mouvements incoordonnés, roule en tonneau, la respiration est considérablement accélérée.

1 h. 10. — Le chien parvient à se relever. Nous constatons alors des tremblements localisés à la tête et à l'encolure, à certains groupes musculaires, les extenseurs des membres sont en état de contraction tonique. La sensibilité paraît intacte. Puis après s'être recouché, il s'étire, se relève, ses reins sont voussés. Les membres sont tétanisés, les membres postérieurs se fléchissent sur l'abdomen et s'étendent brusquement. Le sujet prend des positions variables, tantôt il reste assis, tantôt couché en décubitus latéral complet ; parfois il porte sa tête près

des membres postérieurs. Remis sur ses pattes il tourne puis se couche à nouveau.

1 h. 20. — Les membres sont contractés : 84 pulsations à la minute.

1 h. 25. — Tétanisation des membres antérieurs : le sujet reste couché, sa respiration est haletante, puis brusquement elle devient calme, se ralentit.

1 h. 30. — 80 pulsations, la sensibilité est émoussée, l'écrasement des doigts avec le pied provoque, à peine, des mouvements de défense.

4 h. — Après des alternatives de relever et de coucher, changements de place, le sujet reste en décubitus latéral ou selon la position qu'on lui fait prendre. La respiration se ralentit de plus en plus, le pouls est imperceptible, le cœur arythmique et la ponction veineuse, en raison de l'absence de *vis à tergo*, est impossible.

6 h. — Mort.

Autopsie. — Faite dès le lendemain matin, elle révèle à l'ouverture du cadavre un hémopéritoine considérable venant de la rupture d'une veine sus-hépatique. Le sang est noir et incoagulé.

L'intestin se montre à peine plus rose qu'à l'ordinaire, à l'ouverture la muqueuse stomacale est à peine touchée, toutefois très légèrement hyperémiee, la muqueuse intestinale révèle une congestion intense plus accentuée dans les parties antérieures, duodénum et jéjunum, que dans les parties postérieures, iléon, côlon. Le rectum est à peine touché. Un peu de sang est trouvé dans la lumière intestinale.

Les reins sont bombés, l'incision, d'où découle le sang, révèle une congestion très marquée.

La région des veines sus-hépatiques où s'est faite la rupture est vivement congestionnée, de même l'organe hépatique.

Le poumon droit est violemment congestionné. La moitié du lobe diaphragmatique est touchée dans tout son parenchyme. Entre l'œsophage et la trachée dans le conjonctif interorganique, on observe une hémorragie sur une longueur de 15 centimètres venant de la rupture d'une veine pulmonaire.

Congestion sous-endocardique localisée au ventricule gauche se caractérisant par des taches punctiformes dans toute la cavité et des taches de la grosseur d'une pièce de 50 centimes à la pointe. Légère hyperémie du myocarde. Présence d'albumine dans l'urine.

11. Chien fox pie noir. — Poids 7 kilog. 50 centigrammes par kilog.

Injection intraveineuse de 3 gr. 50 de zinc-sulfarsénol dans 10 cc. d'eau à 15 heures.

Les symptômes immédiats sont les suivants : vomissements alimentaires et bilieux dans la demi-heure ; défécations séreuses répétées.

Le soir, le sujet est très abattu, les vomissements se sont répétés.

Mort à une heure très avancée de la nuit.

Le cadavre présente des matières fécales sanguinolentes et liquides dans la région périanale.

A l'autopsie, on découvre une congestion intense de l'estomac, de l'intestin, du rein, la capsule rénale présente des placards hémorragiques. Le sang est noir et incoagulé. Albumine dans l'urine.

12. Chien pie rouge. — Poids 7 kilog, *40 centigrammes par kilog.*

Injection intraveineuse de 2 grammes 80 de zinc-sulfarsénol dans 10 cc. d'eau.

Cinq minutes après l'injection on observe des vomissements spumeux répétées et des défécations fréquentes, le flanc est retroussé, le sujet paraît sensible à la palpation de l'abdomen.

Le lendemain, le sujet est très abattu.

Le surlendemain mort dans le coma.

A l'autopsie on découvre des lésions apoplectiques de l'estomac, du duodénum et de quelques parties de l'intestin, de la vessie, la capsule rénale est entièrement congestionnée.

13. Chien fauve. — Poids 10 kilog. *18 centigrammes par kilog.*

Injection intraveineuse de 1 gr. 80 de zinc-sulfarsénol dans 10 cc. d'eau.

4 h. 10. — Défécation avec matières normales.

4 h. 12. — Défécation liquide.

4 h. 15. — Nouveaux efforts de défécation sans résultats.

4 h. 25. — Défécation nouvelle, deux vomissements successifs, le sujet s'incline du côté gauche, la tête est elle-même portée à gauche, la chute paraît imminente de ce côté. Le sujet est triste, le regard est fixe, le dos voussé, la tête est portée alternativement à droite et à gauche. Après une phase d'immobilité à peu près complète le sujet s'agite, puis se couche, reprend son calme, la respiration se ralentit, le pouls est imperceptible à la fémorale, le ventre est rétracté, les membres postérieurs montrent de légers tremblements.

La température est 37°.

Le lendemain la démarche est incertaine, titubante, parésie du train postérieur. La démarche devient ataxique, la soif est vive. Mort le surlendemain.

Autopsie. — Peau et muqueuses ictériques.

Le sang noir est incoagulé.

Le foie est augmenté de volume, hémorragique, à la coupe, il laisse s'écouler le sang. Toute la région sus-hépatique est franchement hémorragique, l'estomac est à peine touché. L'intestin présente des hémorragies punctiformes sous-séreuses.

La muqueuse intestinale est légèrement rouge.

On observe de plus des hémorragies sous-capsulaires du rein cet organe est du reste vivement congestionné. Vidée d'urine la vessie est légèrement rougeâtre.

14. Chien noir et feu. — Poids 6 kilog. 15 centigrammes par kilog.

Injection intraveineuse de 90 centigrammes de zinc-sulfarsénol dans 10 cc. d'eau.

Dans l'heure qui suit l'injection on observe des vomissements spumeux, des nausées fréquentes puis une défécation diarrhéique et renfermant des traces de sang en nature.

Le sujet paraît prostré, garde le décubitus sterno-abdominal, le nez est posé à terre comme dans la céphalée. On observe des étirements répétés, le train postérieur est levé pendant que le sternum touche le sol.

Trois heures après l'injection, le sujet est triste il fait des efforts de vomissement, puis vomit. Albumine dans l'urine. Le lendemain il garde de préférence la position couchée la marche est pénible, la soif vive, la température reste normale.

Le surlendemain, le manque d'appétit persiste, la soif reste vive, la tristesse diminuée.

Le 4^e jour et les suivants le rétablissement se poursuit progressivement, l'appétit réapparaît.

15. Chien gris fauve. — Poids 12 kilog, 10 centigrammes par kilog.

Injection intraveineuse de 1 gr. 20 de zinc-sulfarsénol dans 10 cc. eau.

16 mars. — Le sujet ayant mangé avant l'injection on observe 1/4 d'heure après, une défécation normale, puis 25 minutes après un vomissement alimentaire, le sujet ne paraît pas plus incommodé.

17, 18, 19, 20 mars. — Nouvelle injection. Pas de phénomènes objectifs..

Commentaires. — Le tableau clinique de l'intoxication par le zinc-sulfarsénol reste sensiblement le même que celui obtenu avec le cuivre-sulfarsénol mais à doses beaucoup plus élevées. Pour moins dramatiques qu'ils soient, les symptômes sont ceux d'une action réflexe sur les organes innervés par le vague : estomac, intestin, rein, les vomissements et les défécations sont moins répétées ; peut-être observe-t-on une tendance plus marquée aux hémorragies.

La dose de 60 centigrammes par kilog., comme il résulte de l'observation 10 sera considérée comme la dose toxique immédiate. Des quantités moindres ont permis de voir la vie se prolonger 24 à 48 heures (observations 11, 12, 13). Dans cette dernière (obser-

vation 13) nous avons observé notamment un ictère qui ne peut être rapporté qu'à l'intoxication par l'arsenic.

L'usage d'une dose de 15 centigrammes (observation 14) a pu nous laisser craindre la mort du sujet, nous la considérons comme la dose minima dange-reuse. Une quantité de 10 centigrammes par kilog. (observation 15) même répétée pendant cinq jours ne nous a donné que des symptômes bénins, elle ne sera en aucun cas indiquée, eu égard aux susceptibilités individuelles. Des doses variant entre 1 et 2 centi-grammes pourront être utilisées en thérapeutique chez le chien.

Magnésium-sulfarsénol

Le magnésium sulfarsénol s'est révélé encore moins toxique que le zinc-sulfarsénol. Une dose d'un gramme par kilog. a réussi à tuer un chien et encore dans un laps de temps plus long qu'une dose dix fois moindre de cuivre sulfarsénol. Voici l'observation que nous avons recueillie :

16. Chien gris noir. — Poids 19 kilog, 1 *gramme par kilog.*

Injection de 19 gr. 20 de magnésium sulfarsénol dans 40 cc. d'eau distillée, 2 heures 5.

2 h. 20. — Une défécation, les excréments sont fluides mais de coloration normale.

2 h. 23. — Nouvelle défécation avec sang en très petite quantité.

2 h. 25. — Vomissements spumeux et de coloration jaune clair.

3 h. — Défécation composée de matières sanguinolentes et d'un liquide jaune clair.

3 h. 10. — Le sujet est abattu, les vomissements sont spumeux rouges, défécation hémorragique.

4 h. 10. — Les réactions sont abolies, le sujet garde de préférence le décubitus et tombe dans le coma.

8 h. — Mort.

Autopsie. — Dès le lendemain matin ; on découvre à l'ouverture du cadavre une coloration rouge clair de la séreuse pariétale et viscérale.

L'intestin est rempli de sang non coagulé, ainsi que l'estomac.

Congestion de l'estomac, apoplexie de l'intestin sur toute sa longueur, la paroi de ces organes est fragile.

Reins hypertrophiés, fortement congestionnés. présence de dépressions cicatricielles à la surface de l'organe, hémorragies sous-capsulaires et numullaires.

Congestion intense de la région des veines sus-hépatiques, sang noir et incoagulé. Taches hémorragiques sur le foie. Présence d'albumine dans l'urine.

17. Chien fox. — Poids 10 kilog, 24 centigrammes par kilog.

Injection intraveineuse de 2 gr. 40 de magnésium sulfarsénol dans 10 cc. eau, 3 h. 30.

3 h. 46. — Défécation normale, puis épreinte et défécation avec sang, vomissement alimentaire.

3 h. 50. — Nouvelle défécation avec sang, le sujet est agité, les matières fécales dures au début deviennent fluides, le décubitus paraît la position préférée.

4 h. 5. — Tremblements musculaires.

4 h. 25. — Vomissements spumeux et sanguinolents.

4 h. 40. — Nouveaux vomissements spumeux, puis avec sang.

4 h. 50. — La température est normale.

Le lendemain le sujet est prostré, reste couché, la soif est vive.

La mort se produit dans la nuit.

Autopsie. — Le sang est noir et incoagulé, la capsule rénale, les reins, les uretères, la vessie et le péritoine de la voûte sous-lombaire sont très violemment congestionnés. L'estomac paraît peu touché, l'intestin offre de petites hémorragies sous-muqueuses punctiformes, plus nombreuses dans la région duodénale que dans les parties postérieures.

Le mésentère est congestionné à son origine. La vessie est vide et contractée.

18. Chien noir. — Poids 5 kilog. 19 centigrammes par kilog.

Injection intraveineuse de 0 gr. 95 de magnésium sulfarsénol dans 15 cc. d'eau.

Cinq minutes après l'injection on observe un vomissement, puis, dix minutes après, diarrhée fluide répétée trois fois, le sujet a gardé sa gaîté.

Deux heures après, il est triste, resté couché. La soif est vive. Le lendemain, il a repris son état normal, l'appétit reste faible.

Commentaires. — La symptomatologie de l'intoxication par le magnésium-sulfarsénol se présente sensiblement sous le même aspect que celle provoquée par le zinc-sulfarsénol. La toxicité est moindre. Vomissements et défécations renfermant du sang sont la règle,

la tendance aux hémorragies se retrouve dans les autopsies; les lésions sont souvent nettement circonscrites (hémorragies sous-capsulaires du rein, sous-muqueuses de l'intestin, etc...).

La dose toxique immédiate s'élève jusqu'à 1 gramme par kilog. bien qu'encore le sujet survive plusieurs heures. Une dose cinq fois moindre permet d'obtenir la mort en un temps plus long encore. L'injection de 19 centigrammes par kilog. n'a fait qu'incommoder sérieusement le sujet; c'est, à notre avis, la dose dangereuse.

L'usage de quantités variant entre 1 à 5 centigrammes pourra être prescrit sans inconvénient en thérapeutique canine.

Nous résumerons ces nombreuses observations par le tableau suivant :

PRODUIT	Dose toxique immédiate	Dose minima toxique	Dose dangereuse
Cuivre-sulfarsénol...	au-dessus de 9 centigr.	9 centigr.	4 à 5 cent.
Zinc-sulfarsénol....	au-dessus de 60 —	18 —	15 —
Magn. sulfarsénol....	au-dessus de 1 gramme	24 —	19 —

B. — VOIE HYPODERMIQUE

Les résultats obtenus sont en contradiction avec ce qui a été fait en médecine humaine pour le cuivre-sulfarsénol, le zinc-sulfarsénol et le magnésium-

sulfarsénol, qui à un taux convenable, ont pu être injectés, impunément, sous la peau.

1. Cuivre-sulfarsénol

Parlant du cuivre-sulfarsénol, le D^r Bernard dit « La voie intraveineuse est la méthode de choix, mais nous sommes parvenus rapidement à déterminer le pourcentage de solution pour la voie intramusculaire (15 0/0) et sous-cutanée (18 0/0) qui n'avait pas encore été fixé jusqu'alors. » Cet auteur signale son usage dans divers cas cliniques par injections hypodermiques. Toutefois il termine avec cette restriction. « Je crois devoir faire observer que le cuprique est d'un manie-ment un peu plus délicat que le sulfarsénol ordinaire : les solutions par injections sous-cutanées doivent être suffisamment étendues, quelques indurations se produisant parfois et la sensation de cuisson étant plus nette ; d'autre part, les réactions à la voie intraveineuse sont moins rares, qu'avec le produit primitif. »

Le D^r Dalimier emploie le cuivre-sulfarsénol entre 5 et 10 0/0. A cette concentration il n'a jamais observé de réactions locales considérables.

Voici ce qu'à ce sujet nous avons pu recueillir au cours de nos observations, soit que l'injection ait eu lieu avec une solution titrée rigoureusement, soit qu'accidentellement lors d'une injection intraveineuse un peu de la solution ait passé dans le conjonctif périverneux.

19. Chien bringe, marque à la tête. — Poids 8 kilog.

L'injection de 3 gr. 36 de cuivre sulfarsénol en solution dans 10 cc. d'eau distillée a été pratiquée sous la peau de l'abdomen. *Solution à 33, 6 o/o.*

Vingt-quatre heures après l'injection des lésions congestives de la peau occupent toute la région abdominale dépourvue de poils, œdème sous-cutané dans toute la région, le fourreau lui-même est fortement œdématié.

Quarante-huit heures après l'œdème s'est étendu en avant jusqu'à l'interars.

Le 3^e jour, la racine du membre antérieur gauche est atteinte par l'œdème. La peau offre une coloration rouge vineuse, en certains points, on observe même des plaques de nécrose au niveau du poumon.

Analyse d'urine : présence d'albumine.

Le sujet a été sacrifié.

20. Chien gris foncé. — Sur ce sujet traité, pour méningomyélite, accidentellement, un peu de la solution à 2 gr. 4 o/o ayant passé dans le conjonctif, nous observons le lendemain un œdème en manchon autour de l'extrémité inférieure du tibia, l'œdème n'est ni chaud ni sensible, le surlendemain, tout le tibia et metatarse sont envahis. On perçoit un peu de chaleur, pas de sensibilité. Une friction astringente avec vinaigre et carbonate de calcium aa est faite sur la région, la guérison est obtenue en deux jours, malgré tout, la saphène est inutilisable pour la suite du traitement et il persiste un peu d'induration fibreuse de la jambe.

21. Chien gris clair. — Sur ce sujet traité pour méningomyélite, un peu de la solution à 0,9 o/o passe dans le conjonctif

périveineux. Dès le lendemain il se produit un engorgement ni chaud, ni sensible qui s'étend du métatarse à l'articulation fémoro-tibio-rotulienne, le traitement institué comme plus haut fait diminuer l'œdème en quelques jours.

22. Chien gris clair. — Poids 12 kilog. Injection sous-cutanée de solutions de cuivre-sulfarsénol à 5 o/o.

4 février. — Injection de 10 centigrammes de cuivre-sulfarsénol dissous dans 2 cc. d'eau distillée (Asepsie rigoureuse) sous la peau de la paroi abdominale gauche.

5 février. — Un peu d'œdème, pas de congestion de la peau, même injection à droite.

6 février. — Rien à gauche, plaque numulaire de nécrose à droite le long du fourreau, cette plaque est de couleur jaune terreux, légèrement suintante.

7 février. — Rougeur de la peau à droite avec œdématisation.

8 février. — On observe 2 plaques de nécrose à droite dont l'une de la surface d'une pièce de 5 francs, une autre en avant plus petite, tendance au décollement de la peau saine.

9 février. — Une large plaque blanchâtre de la surface de la main se détache dans le pli de l'aîne droite, les muscles sous-jacents paraissent intacts.

10 février. — Injection de 25 centigrammes, au même titre au niveau de la région dorso-lombaire.

11 et 12 février. — Le décollement de la peau de l'abdomen se poursuit.

13 février. — L'eschare est tombée, les muscles cruraux internes sont à nu, la peau est en voie de cicatrisation.

Le sujet est sacrifié.

M. Canat

Au point d'injection des 25 centigrammes la section de la peau se présente de teinte légèrement verdâtre en certains points, jaunâtre en d'autres. Le conjonctif sous-cutané est infiltré d'une sérosité rosée et verdâtre. L'odeur en est fétide, les muscles sous-jacents ont une coloration brun foncé.

Injecté comparativement avec le sulfarsénol pur au titre de 6 o/o, voici l'observation que nous avons recueillie :

23. Chien noir et feu. — 6 kgs.

1^{er} avril. — Injection sous-cutanée de 6 centigrammes de sulfarsénol et 6 centigrammes de cuivre-sulfarsénol dissous dans un centimètre cube d'eau distillée. Le sulfarsénol est injecté à droite du fourreau, le cuivre-sulfarsénol à gauche.

2 avril. — Du côté droit, rougeur légère de la peau, à gauche la peau est violemment congestionnée, la cuisse gauche est œdématisée, la palpation la révèle chaude et douloureuse, la paroi abdominale et le fourreau sont envahis.

3 avril. — La réaction du côté droit a disparu, à gauche l'œdème paraît se résorber.

4 avril. — Pas de modifications, le sujet garde le décubitus.

5 avril. — On perçoit un léger nodule à droite, par contre, du côté gauche la peau est indurée sur toute la paroi abdominale et le haut de la cuisse.

6 avril. — Un ilot de sphacélisation est apparu qui va évoluer les jours suivants.

8 avril. — L'ilot a la surface d'une pièce de 5 francs, il est situé dans le pli de l'aîne, son contour périphérique est rouge vif, sur le plat de la cuisse un petit sphacèle apparaît. Ces deux bourbillons blanchâtres, à zone centrale noire, paraissent devoir se détacher du reste de la peau.

9 avril. — Le sujet est abattu. Après incision des sphacèles, on découvre le tissu conjonctif et les masses musculaires sous-jacentes infiltrées d'une sérosité sanieuse, couleur de lie de vin, d'odeur repoussante. Le plat de la cuisse, le pli de l'aîne et le côté gauche de l'abdomen sont intéressés.

Enfin dans une dernière observation où l'injection a été pratiquée suivant le taux indiqué par Bernard (18 0/0) voici ce que nous ayons observé :

24. Chien noir. — Poids 15 kilog.

Injection sous-cutanée de 18 centigrammes de cuivre-sulfarsénol dissous dans un centimètre cube d'eau. L'injection a été pratiquée du côté gauche du fourreau. Deux heures après le sujet paraît boiter du membre correspondant. Le lendemain deux petites plaques plus claires que le fond de la peau de la largeur de la pulpe du doigt sont apparues, la région est sensible.

Sur le sujet sacrifié le troisième jour, après incision de la peau, le conjonctif sous-cutané est infiltrée d'une sérosité jaune et rosée, la peau est légèrement œdématiée.

2. Zinc et magnésium-sulfarsénol

Avec le zinc-sulfarsénol et le magnésium-sulfarsénol nous avons été plus heureux.

Une dose très concentrée de zinc-sulfarsénol nous a permis de reproduire avec moins de rigueur peut-être les accidents observés avec le cuivre-sulfarsénol.

25. Chien noir. Poids : 15 kilog.

Injection hypodermique de 3gr. de zinc-sulfarsénol dans 10 cc. d'eau, solution à 30 o/o.

24 heures après l'injection, on observe au niveau du point de pénétration de l'aiguille une rougeur de la peau et de l'œdème, une plaque blanchâtre de nécrose apparaît au centre de l'œdème.

48 heures après, l'ilot sphacélé devient suintant et laisse sourdre une sérosité fétide.

8 jours après toute la paroi abdominale est en voie de sphacélisation.

Le sujet est sacrifié.

Le tissu conjonctif sous-cutané est infiltré, hémorragique, la coupe de la peau a une teinte rouge violacée.

26. Chienne noire. — Poids 7 kilog.

Nous avons essayé simultanément l'injection de zinc-sulfarsénol et magnésium-sulfarsénol en solution à 5 o/o, les résultats ont été favorables.

Nous avons pratiqué tout d'abord respectivement de chaque côté de l'abdomen une injection de 5 centigrammes de zinc et de magnésium sulfarsénol.

Aucune réaction n'est observée, ni sensibilité, ni rougeur du tégument.

30 centigrammes de zinc-sulfarsénol dissous dans 5 centigrammes d'eau (6 o/o) sont injectés sous la peau, la résorption est parfaite, enfin le 3^e jour 30 centigrammes de magnésium-sulfarsénol au même titre. Il apparaît un léger œdème qui disparaît deux jours après.

Commentaires. — De ces observations, il résulte que les injections de cuivre-sulfarsénol au titre où nous les avons employées ne peuvent pas être utilisées sans inconvénient chez le chien, puisque même des solutions à 0 gr. 9 pour 100 ont provoqué des réactions œdémateuses.

Ces réactions se manifestent, par de la sensibilité, au point d'inoculation, puis de l'érythème suivi d'une congestion de plus en plus intense de la peau et des tissus sous-jacents, le tout accompagné d'œdème parfois considérable et aboutissant à de la gangrène avec élimination d'un sphacèle de surface variable et présence de pus rougeâtre ou verdâtre d'odeur généralement fétide.

Le zinc-sulfarsénol en solution concentrée (30 0/0) permet de reproduire ces accidents, comme il ressort de l'observation 25.

A des concentrations plus faibles, 4 à 5 pour 100, le zinc-sulfarsénol et le magnésium-sulfarsénol ont été entièrement résorbés sans symptômes alarmants.

Peut-être y aurait-il lieu pour le cuivre-sulfarsénol de faire usage de solutions extrêmement diluées, encore que cet avantage ne serait pas compensé par l'utilisation de trop grande quantité de solvant,

C. — AUTRES VOIES D'INTRODUCTION

Voie intrapéritonéale. — Sur un sujet ayant reçu une dose normalement toxique elle nous a donné le tableau clinique suivant :

27. Chien Fox. — Poids 10 kilog., 24 centigrammes par kilos.

Injection intrapéritonéale de 2 grammes 40 de cuivre-sulfarsénol dans 10 cc. eau.

2 h. — Aussitôt après l'injection, le sujet présente de la voussure des reins, puis sensibilité des flancs.

2 h. 1/4. — Défécation.

2 h. 1/2. — Deux vomissements. Le chien éprouve de la difficulté à se déplacer, le train postérieur suit tout d'une pièce. Les membres postérieurs sont raides, le ventre est retroussé, tation en opisthotonos, le nez est appuyé sur le sol, le décubitus est lent, le pouls est intermittent et ralenti, la respiration est du type thoracique, la pression de l'abdomen provoque l'écoulement d'une urine colorée en rose, céphalée intense. Mort dans sa nuit.

Autopsie. — Le péritoine pariétal et viscéral est apoplectique, le sang est incoagulé.

Des doses moindres, 5 centigrammes par kilo et même un centigramme se sont montrées la première mortelle, la deuxième dangereuse, le tableau clinique est caractérisé par des vomissements répétés. Les lésions nécropsiques sont une congestion vive de la séreuse péritonéale, exsudat dans les cas suivis de mort. L'utilisation de cette voie nous paraît de peu d'intérêt, la voie intraveineuse devra lui être préférée.

Voie digestive. — L'ingestion d'une dose de 14 centigrammes (dose toxique en injection dans la veine) n'a provoqué aucune réaction chez le sujet expérimenté.

Voie intracardiaque. — En raison de l'irritation possible de l'endocarde par des solutions trop concentrées,

de la crainte de provoquer une syncope, nous n'avons pas cru devoir expérimenter cette voie, malgré les tentatives heureuses faites avec divers médicaments, par quelques expérimentateurs.

De toutes ces voies d'introduction, d'une façon générale celle qui nous paraît la plus intéressante est la voie intraveineuse, encore qu'on puisse lui reprocher, sur le chien, en raisons des réactions du sujet et de la nécessité d'un aide ou d'une table d'immobilisation, des difficultés dans sa réalisation.

Mais l'entrée rapide du médicament dans l'organisme sans qu'il puisse être modifié dans sa structure moléculaire, comme c'est le cas pour beaucoup de substances médicamenteuses passant par le tractus digestif par exemple, nous paraît un argument assez fort en sa faveur. La technique est à la portée de tous les praticiens. C'est la seule possible pour le cuivre-sulfarsénol, en médecine canine.

Toutefois la voie sous-cutanée sera utilisée et de pratique plus courante pour le zinc-sulfarsénol et le magnésium-sulfarsénol.

CHEVAL

Nous avons pratiqué sur deux chevaux l'essai du cuivre-sulfarsénol et du zinc-sulfarsénol.

Le premier « Uranus » 4 ans a reçu durant dix jours consécutifs du cuivre-sulfarsénol à la dose de 1 gramme par jour en injection intraveineuse. Nous n'avons

observé aucun signe objectif et le sujet ne paraît nullement avoir été incommodé. L'appétit est resté bon, malgré un état de maigreur très avancé.

Le second « Mandrin » a reçu durant le même temps un gramme vingt centigrammes de zinc-sulfarsénol dans la veine. Aucun signe n'a été observé et le sujet a bien supporté le médicament.

Ces deux sujets pesaient environ 300 kilos chacun la dose employée était d'environ un tiers de centigramme par kilo, on pourrait l'utiliser en augmentant progressivement, de façon à atteindre une quantité d'un centigramme par kilo.

Nous en formulerons les indications thérapeutiques dans le chapitre suivant.

De plus, nous devons attirer l'attention sur l'utilisation en applications locales du cuivre-sulfarsénol dans la dermite chronique végétante du pied (crapaud). Cette façon de faire nous a paru devoir donner de bons résultats.

ACTION SUR LA COAGULATION

Nous étudierons successivement cette action *in vitro* et *in vivo*.

In vitro. — Launoy et Tzank avaient déjà montré que l'addition d'une dose minime d'un composé arsenical organique à du sang humain provoquait un retard dans la coagulation et même l'incoagulabilité de ce sang.

Dans une note, à la Société de Biologie, L. Panisset et Verge relatent, chez les animaux, des phénomènes analogues avec le novarsénobenzol.

Des doses de 50 centigrammes par 100 grammes de sang empêchent la coagulation. Avec 10 centigrammes, la coagulation est entravée à la température ordinaire, toutefois elle peut s'opérer à l'étuve. Enfin la dose de 5 centigrammes n'apporte qu'un retard plus ou moins considérable et variable avec les différentes espèces.

Flandin et Tzank utilisent dans la pratique de la transfusion du sang, au lieu et place du citrate de soude, le sulfarsénol, qui est anticoagulant à la dose de 1 milligramme par centimètre cube.

Nous avons constaté que l'addition de quantités

considérables de sulfarsénol-cuivre rend impossible la coagulation, dans toutes les conditions.

Dans une série de ballons stérilisés au préalable et renfermant des quantités variables de sulfarsénol, nous avons recueilli 10 centimètres cubes de sang normal de chien.

Dans les ballons renfermant du sang pur la coagulation complète s'est faite en moins d'une heure.

L'addition d'un milligramme de médicament ne nous a pas paru retarder la coagulation d'une façon considérable, mais avec la dose de 2 milligrammes, la coagulation n'était pas faite au bout de 24 heures, le séjour à l'étuve, après ce temps, n'a apporté aucune modification.

Toute quantité supérieure 5 milligrammes, 1 centigramme, 2 centigr., 5 centigr., 1 décigramme, 5 décigrammes, nous a permis de conserver incoagulé du sang plus de 24 heures sans modifications après séjour à l'étuve à 38°. Après ce temps le sang prend une coloration noirâtre.

L'expérience répétée avec du sang de cheval additionné de zinc-sulfarsénol nous a donné les mêmes résultats. Il se produit dans les ballons une sédimentation globulaire, le plasma surnage clair, jaune, translucide. On n'observe pas comme avec le cuivre-sulfarsénol d'hémolyse et au bout de trois jours après agitation du ballon le sang garde une teinte rouge et non noirâtre.

Qu'il s'agisse de la transfusion du sang, ou de sa conservation à l'état incoagulé, il résulte de ces expé-

riences qu'il serait indiqué de n'employer que des doses anticoagulantes minima de 2 à 5 milligrammes pour 10 centimètres cubes de sang.

Cette propriété anticoagulante peut-être utilisée avec avantage dans la sédimentation du sang comme le relate la thèse de Barranger.

Cette action anticoagulante du sulfarsénol et de ses composés métalliques peut être utilisée pour conserver du sang frais devant être réinjecté. Hémothérapie, plasmothérapie, et transfusion du sang, trouveront avantage à associer leurs heureux effets à l'action thérapeutique de l'anticoagulant.

In vivo. — Les composés métalliques du sulfarsénol injectés dans les veines font sentir aussi leur action anticoagulante.

Des doses toxiques de produits rendent toute la masse sanguine incoagulée. Le compte rendu de toutes nos autopsies précoces ou tardives en fait foi.

Le sang se présente sous l'aspect d'une masse noirâtre et l'on peut mettre sur le compte de cette incoagulabilité les vomissements et diarrhées sanguinolentes observés dans la période préagonique : c'est en quelque sorte une hémophilie expérimentale. Dans nos essais thérapeutiques, voici ce que nous avons relaté concernant la vitesse de coagulation :

Malgré l'imperfection du procédé des lames (Milian-Duke) nous l'avons employé en raison de sa simplicité. Une goutte de sang est déposée sur chaque lame et après quelques minutes d'attente on incline. Nous n'avons considéré la coagulation totale que lorsque la

goutte ne subissait plus aucune modification de forme en quelque sens que ce soit.

Sans qu'il soit possible d'établir un rapport entre la dose employée et le retard obtenu, l'effet anticoagulant est plus marqué avec les doses fortes qu'avec les doses faibles.

28. Chien A. — Normal 12 kilog.

Injection de 12 centigrammes de cuivre sulfarsénol dans la saphène.

Avant l'injection.....	29'
1/2 heure après.....	45'
1 heure après.....	65'
2 heures après.....	45'
3 heures après.....	38'
et 24 heures après.....	34'

29. Chien B. — Normal 10 kilog.

Injections de 12 centigrammes de cuivre sulfarsénol dans la saphène.

Avant l'injection.....	35'
1/2 heure après.....	42'
1 heure après.....	55'
2 heures après.....	38'
3 heures après.....	30'
24 heures après.....	27'

Variable à l'état normal suivant les sujets le temps de coagulation subit un retard dont le maximum évolue autour de la première heure après l'injection pour redevenir lentement au bout de 24 heures ce qu'il était initialement.

30. Chien C. — Poids 12 kilog.

Injection de 1 gr. 20 de zinc-sulfarsénol dans la veine.

Avant l'injection.....	26'
1/2 heure après.....	34'
1 heure après.....	42'
2 heures après.....	35'
3 heures après.....	28'
24 heures après.....	25'

. D'après ces observations, nous ne pouvons comme Douville l'a fait avec l'arsénobenzène, conclure à l'action activante du sulfarsénol, dans ses composés, avec le cuivre et le zinc, dans la coagulation chez le chien.

Il découle que les propriétés anticoagulantes des composés métalliques du sulfarsénol pourraient être utilisées avec fruit dans diverses manipulations du sang : hémothérapie, plasmothérapie et transfusion du sang trouveraient avantage à associer leurs heureux effets à l'action thérapeutique de l'anticoagulant. Barranger a pu utiliser ces composés dans la sédimentation du sang chez le cheval au lieu et place de citrate de soude et de fluorure de sodium utilisés généralement. Pour ce, le taux de concentration des solutions a été de 18 pour cent pour le cuivre-sulfarsénol et 5 pour 100 pour le zinc-sulfarsénol et le magnésium-sulfarsénol.

RÉSISTANCE GLOBULAIRE

La technique employée a été celle imaginée par Vaquez et Ribière.

Avec une pipette compte-gouttes on met dans chacun des tubes de l'eau distillée et du sérum physiologique au titre de 9 pour 1.000.

Tube	Eau distillée	Sérum physiol.	Titre
1	0 goutte	18 gouttes	9
2	1 —	17 —	8.5
3	2 —	16 —	8
4	3 —	15 —	7.5
5	4 —	14 —	7
6	5 —	13 —	6.5
7	6 —	12 —	6
8	7 —	11 —	5.5
9	8 —	10 —	5
10	9 —	9 —	4.5
11	10 —	8 —	4
12	11 —	7 —	3.5
13	12 —	6 —	3
14	13 —	5 —	2.5
15	14 —	4 —	2
16	15 —	3 —	1.5
17	16 —	2 —	1
18	17 —	1 —	0.5
19	18 —	0 —	0

On agite chaque tube pour que le mélange se fasse. Une goutte de sang est mise dans chaque tube puis après avoir agité à nouveau, on met à l'étuve à 37°, une heure de temps, l'examen suit :

Cuivre-sulfarsénol

31. Chien BA, 9 kilog., 7 mois.

Présentant un mauvais état général, émaciation musculaire, toux légère, mais persistante, râles muqueux à fines bulles, le murmure vésiculaire persiste, la sonorité thoracique est normale.

Le 16 janvier. — Avant l'injection intraveineuse de 9 centigrammes, la résistance globulaire va de 4 à 2 1/2. L'injection est pratiquée ce jour.

Le 18 janvier. — 4 1/2 à 2 1/2.

Le 20 janvier. — 4 à 2 1/2.

Le sujet a fait de la paralysie généralisée et a dû être abattu.

32. Chien BA, 14 kilog., 6 mois.

Méningo-myélite caractérisée par de la parésie du train postérieur, démarche de plantigrade, pas de relachement des sphincters.

Injection intraveineuse de 18 centigrammes de cuivre-sulfarsénol.

1^{er} février. — Avant injection: résistance globulaire va de 4,5 à 3. L'injection est pratiquée ce jour.

3 février. — La résistance globulaire va de 4 à 3.

5 février. — La résistance globulaire va de 4 à 3.

Zinc-sulfarsénol

33. Chien noir, normal, 12 kilog.

Injection intraveineuse de 120 centigrammes de zinc-sulfarsénol.

Avant l'injection la résistance globulaire va de 4 $\frac{1}{2}$ à 3, une heure après l'injection elle s'est maintenue au même niveau.

Nous pouvons conclure d'après ces observations que le sulfarsénol dans ses composés métalliques n'a aucune action immédiate ou retardée sur la résistance globulaire.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

L'utilisation du sulfarsénol et de ses composés organo-métalliques en médecine humaine ne nous retiendra, que très brièvement.

Leur indication s'étend notamment à la syphilis. Tous les syphilitiques et toutes les formes de syphilis sont justiciables de leur emploi.

Le Dr Bernard de Bruxelles signale les heureux effets obtenus, par le sulfarsénol cuprique, dans le tabes, dans les Wassermann irréductibles, en dehors des cas de syphilis primaires et secondaires.

« Le cuivre semble prolonger l'action trypanicide de l'arsénobenzène ou être trypanicide par lui-même ou bien même l'un et l'autre. »

« Les résultats dans différentes formes de syphilis sont encourageants : employé d'abord par Durœux à Paris, puis par de Bella à Gènes, par Broden et nous à Bruxelles, par Van Den Branden au Congo-Belge, par Cousergue et Tissot au Maroc, le sulfarsénol cuprique semble donc appelé à la thérapeutique spéciale, d'abord des cas anciens, des arséno-sensibles, l'administrant à doses faibles, bref, là où on prévoit un traitement long, soutenu et énergique ; il serait à essayer aussi

chez les arséno-résistants et dans les B. G. irréductibles (D^r Bernard). »

« L'emploi du sulfarsénol est indiqué dans toutes les périodes de la syphilis autant sur les manifestations contagieuses, qui disparaissent moyennant un petit nombre d'injections, que sur la négativation de la réaction Wassermann, obtenue souvent en peu de semaines, grâce à l'emploi des doses accumulées. En effet, la toxicité relativement faible du médicament permet cette manière de procéder » (Bernard, *Scalpel*, 19 octobre 1919).

Il peut encore donner de bons résultats dans le traitement du paludisme, spécialement dans les formes qui résistent à la quinine : dans la fièvre récurrente, la framboësie, la filariose, l'ulcère tropical, le kala-azar, l'angine de Vincent, la variole, la scarlatine, la maladie du sommeil et les complications locales et générales de la blennorragie (en particulier orchites, prostatites, rhumatismes, arthrites, dans les péri et paramétrites, salpingites). Dans ces cas, il constitue un véritable spécifique (Lévy-Bing, Durcœur, *Annales des maladies vénériennes*, n° 11, 1919 ; Tant, Durcœur, Bernard, *Bruxelles médical*, 15 novembre 1920 ; Lévy-Weismann, *Journal d'urologie*, août 1921 ; Hadi F., Thèse Alger, 1924).

En petites doses de 2 à 6 centigrammes, il est très utile dans les anémies, chloroses et états similaires (convalescences).

Dans le traitement de la pyorrhée alvéolaire, le sulfarsénol constitue « une arme sérieuse et efficace »

(Dr Raoul Weill, *La Semaine dentaire*, avril 1923).

En médecine vétérinaire les composés organo-métalliques du sulfarsénol n'ont pas encore été utilisés, quelques rares observations signalent leur emploi.

Pour donner plus de clarté au sujet, nous nous bornerons à suivre ce plan.

L'emploi des composés métalliques du sulfarsénol sera envisagé et précisé dans la mesure du possible pour le cheval et le chien en fixant pour chacun les maladies ou les affections qui en sont justiciables, les indications et la posologie.

a) CHEVAL

1. Trypanosomiasés

« En dépouillant la littérature vétérinaire parue depuis une dizaine d'année, nous avons été quelque peu surpris, du très petit nombre de publications relatives, à leur traitement par les arséno-benzènes. Cette anomalie est d'autant plus curieuse que leurs propriétés trypanocides ont d'abord été mises en évidence, par l'expérimentation sur les petits animaux de laboratoire infectés de trypanosomes d'origine animale et que ces maladies sont multiples et toujours mortelles pour l'espèce envisagée.

« Alors que l'homme n'héberge qu'un seul flagellé pathogène, *Trypan. Gambiense* qui détermine chez lui « la maladie du sommeil », nos animaux domestiques paient un très lourd tribut à ces parasites.

« Le tableau ci-dessous indique les trypanosomiasés les plus communes, avec leur agent spécifique, l'hôte qui l'héberge et la région où elles sévissent.

Trypanosomiasés	Espèces affectées	Agent pathogène	Aire géographique
Surra.....	{ Toutes les espèces solipèdes ruminants carnivores.	Tryp. Evansi.	Indes, Tonkin, Annam
Nagana.....		Tryp. Brucei.	Afrique centrale.
Dourine.....		Tr. equiperdum.	Algérie, Maroc, Espagne.
Mal de Caderas.	Équidés.	Tr. equinum.	Amérique du Sud.
M'bori.....	{ Chevaux et chameaux	Tr. Evansi.	Sénégal.
Le Debab.....		Tr. Congolense.	Soudan.
Souma.....	Équidés, bovidés.	Tr. Cazalbouii.	—
Baleri.....	Équidés.	Tr. Pecaui.	—

« Elles sont transmises par des insectes ailés infectés, mouches piquantes, tsé-tsé, glossines, taons, stomoxes, etc... Seule, la dourine résulte d'une contamination génitale au moment de la copulation ; d'où sa synonymie « mal de coït ».

« Elles se traduisent par des troubles assez équivoques fièvre élevée, rémittente, pétéchies, muqueuses anémiques, ou ictériques, œdèmes cutanés ou génitaux, lésions des muqueuses et des milieux oculaires, asthénie progressive, amaigrissement, troubles parétiques de l'arrière-main et mort plus ou moins rapide mais fatale» (Douville).

Nous avons montré dans l'introduction l'usage et les résultats obtenus avec les divers arsenicaux. Expérimentalement Grisol au Vénézuéla est arrivé à démontrer que le sulfarsénol cuprique est trois fois plus actif que le 914 et le sulfarsénol purs.

Divers essais sur des chevaux *trypanosés* ont abouti à la communication suivante, concernant une épizootie apparue pendant les mois de janvier, février, mars 1924.

L'auteurs'exprime ainsi :

« Je suis heureux de pouvoir vous envoyer aujourd'hui les résultats obtenus chez différents chevaux traités par des doses de 36 centigrammes autant par moi que par d'autres personnes auxquelles j'avais fait cadeau d'ampoules, pour que ces personnes puissent faire elles aussi quelques essais sur des chevaux malades de la trypanosomiase propre à ce pays et qu'on appelle « Derrengader »

« Vous verrez par les résultats que ces personnes m'ont communiqués les effets brillants obtenus.

« Les personnes qui ont essayé sont des éleveurs de chevaux très connus de Apure, Guarico, Zamora y Bolivar.

« Des centaines de chevaux meurent tous les jours et il y a des éleveurs qui sont restés sans monture sans même un seul cheval pour pouvoir accompagner les troupeaux au paturage. J'ai examiné différents de ces chevaux malades dont j'ai pratiqué des examens de sang au microscope et j'ai trouvé des quantités innombrables de trypanosomes.

« Le premier cheval venant de Apure a reçu trois injections de sulfarsénol cuprique de 36 centigrammes avec un intervalle de deux jours 1/2 entre deux injections ; la réaction se manifesta après la seconde injection, le cheval commença à manger et à marcher ;

après la troisième injection on remarqua, de suite, l'état de bonne humeur de l'animal. La rigidité des jambes avait disparu aussi. Après trois jours de ce traitement, le propriétaire put lacher son cheval dans la prairie le considérant guéri.

Le second cheval appartenant à monsieur Azopardo de l'état de Guarico fût traité, de même par trois injections, ce cheval malade de Derrangader avait une complication à plaie « Budare » soit une tuméfaction volumineuse sur la poitrine ; celle-ci disparut après la 2^e injection ; le cheval commençant à marcher et à manger et pouvant se tenir debout. La 3^e injection fut suffisante pour obtenir l'amélioration définitive. »

« Le troisième cheval appartenait à monsieur Garcia de San Rafael Atamaica, reçut deux injections seulement ; après cette injection le cheval mangeait et avait récupéré ses forces. On put le lacher à la prairie, de nouveau, le considérant guéri. »

« Le quatrième cheval fut traité par moi-même ; c'est un cheval qui appartenait à monsieur G. de Armas. Le sujet a reçu trois injections et 8 jours après, il était guéri »

Les doses employées par Grisol sont très faibles comparativement à la quantité de 914 utilisé par Bergeonau Tonkin qui de 0 gr 90 va jusqu'à trois grammes, le 30^e jour de traitement.

2. Lymphangite Epizootique.

Cette affection, qui, avant 1914, avait pour berceau le littoral méditerranéen et les pays de l'Afrique

du Nord fut importée, pendant la guerre par les troupes indigènes et sévit avec une intensité toute particulière sur notre cavalerie.

Spéciale au cheval, au mulet et à l'âne, elle se caractérise, par l'apparition de cordons lymphatiques nodulaires suppurés, de plaies tenaces rebelles, à la cicatrisation et de lésions des muqueuses, qui, au niveau de la pituitaire, donnent l'illusion du chancre morveux.

Elle est due à un parasite très spécial, depuis longtemps découvert par Rivolta et désigné sous le nom de cryptocoque.

« Il se présente sous la forme d'un gros microcoque arrondi ou ovalaire, de 2 à 5 μ de diamètre pourvu d'une membrane d'enveloppe très épaisse, réfringente et à double contour (Douville) »

Ces éléments sont nombreux libres ou englobés dans les leucocytes. On peut les colorer par divers procédés et les cultiver sur plusieurs milieux, saprophytes des litières, fumiers et sol, le cryptocoque contamine les plaies en utilisant comme vecteur les harnais, les instruments de pansage. Teppaz, au Sénégal, aurait constaté que le parasite est souvent inoculé par les mouches piquantes, le rôle de la mouche domestique ne saurait guère être nié.

Il est admis à la suite des travaux de Bridré, Nègre et Trouette que le *cryptococcus farciminosus*, agent de la lymphangite épizootique, rentre dans le cadre des Blastomycètes.

« Le parasite pénètre dans la plaie, empêche sa cicatrisation et y séjourne d'une façon latente ou insi-

dieuse, avant que le système lymphatique ne soit envahi. »

L'incubation est généralement longue ; sa durée oscille entre un et quatre mois.

Les troncs lymphatiques s'enflamment, s'engorgent, prennent l'aspect de gros cordons douloureux présentant sur leur trajet des nodules disposés « en chapelet » qui s'abcèdent, s'ulcèrent en donnant des plaies bourgeonnantes, circulaires, à bords renversés généralement typiques et bien connues de tous les praticiens, sous le nom d'ulcère « en cul de poule ».

Les ganglions se prennent à leur tour et forment de grosses adénopathies qui forment barrage et au centre desquelles il est de règle de rencontrer un noyau purulent.

L'affection est apyrétique quelle que soit l'acuité ou l'étendue des lésions et demande des mois pour amener la mort par cachexie ou par infections secondaires. Des confrères militaires se basant sur des faits recueillis aux Colonies admettent la guérison spontanée ; les centaines d'observations que nous avons collationnées après la Guerre nous permettent d'affirmer que chez les chevaux de la métropole la guérison spontanée fut l'exception même pour des lésions apparemment bénignes et que tous les animaux abandonnés à eux-mêmes ou sacrifiés par raison économique devenaient ou étaient porteurs de lésions qui tôt ou tard devaient amener leur déchéance organique.

Cette remarque faite au passage, a son intérêt car elle nous permet d'attribuer indubitablement les guéri-

sons enregistrées aux diverses méthodes mises en œuvre.

Celles-ci furent du reste fort nombreuses et nous nous dispenserons de les exposer en détails.

Nous les ramènerons à trois types principaux, tout en reconnaissant à l'avance l'arbitraire de notre classification :

a) Méthodes chirurgicales : extirpation des lésions (bistouri, cautère cultellaire), ponction des abcès, révulsion énergique ; cautérisations périphériques ;

b) Méthodes biologiques : sérums de convalescents. Pyothérapie : auto-vaccins ; hétéro-vaccins (Latour, Velu, Belin).

c) Méthodes médicales : administration d'iodure de potassium (*per os et in veine*).

Utilisation des arsenicaux organiques (galyl, arsénophénylglycine et rhodarsan) (Douville).

Le sulfarsénol a été utilisé avec succès par le vétérinaire Bernard à Pointe-à-Pître sur des mulets atteints de lymphangite épizootique, l'auteur s'exprime ainsi :

« J'ai pu comparer le sulfarsénol avec le novarsénobenzol que j'ai l'habitude d'employer.

D'ores et déjà il m'est permis de constater une supériorité marquée en faveur du premier, par suite de la rapidité de la guérison, de l'action plus profonde sur les lésions, de la tolérance plus grande par l'organisme.

Observation n° 1. — Mulet âgé de 4 ans d'origine créole présentant une longue corde avec abcès et nodules s'étendant de la pointe de l'épaule droite à la face externe du genou et une

région d'abcès et cordes diffus sur les faces latérales et postérieure de la jambe gauche à hauteur du grasset.

18 février 1921, 1^{re} injection intramusculaire de 24 cent.

21	—	2 ^e	—	—	30	—
23	—	3 ^e	—	—	36	—
25	—	4 ^e	—	—	42	—
28	—	5 ^e	—	—	48	—
2 mars 1921		6 ^e	—	—	54	—
4	—	7 ^e	—	—	60	—

Comme traitement local il n'a été fait que le débridement des cordes, abcès et nodules, des lavages quotidiens, à l'eau créosylée suivis d'application d'une solution saturée de bleu de méthylène au pinceau.

Après la dernière piqûre, il y eut deux nouveaux abcès très fugaces d'ailleurs à la face postérieure de la jambe gauche et aujourd'hui le malade est en pleine convalescence, la cicatrisation des débridements étant presque complète.

Observations 2 et 3. — Mulet créole, 4 ans, long cordon sur le poitrail et l'avant-bras droit descendant jusqu'au genou.

Mulet créole 8 ans, long cordon sur le côté gauche, allant du cercle de l'hypochondre jusqu'à la pointe de l'épaule, plusieurs abcès isolés disséminés sur la surface du corps, 3 gros chancres de la pituitaire dans chaque narine.

Ces deux malades depuis le 13 janvier ont commencé à subir le traitement par le novarsénobenzol jusqu'au 15 février sans grand résultat bien appréciable. Du 25 février au 11 mars, ils reçoivent tous les deux la même série d'injections intramusculaires de sulfarsénol que dans l'observation n° 1, sans autre traitement local que celui relaté en 1. Aujourd'hui guérison

complète, même des chancres de la pituitaire et depuis huit jours, remise au travail.

Observation 4. — Mulet créole 6 ans, nombreux abcès et nodules et cordons enchevêtrés de l'arrière-épaule, de l'épaule et du poitrail du côté droit. Première injection de sulfarsénol le 1^{er} mars, dernière le 15. Tendance très marquée à la cicatrisation et lésions restées localisées. La guérison n'est pas encore absolue mais ce n'est qu'une question de jours.

Il me semble que le sulfarsénol en plus de ses effets curatifs exerce sur l'organisme un puissant effet tonique, les 4 malades ayant conservé pendant toute la maladie un excellent état d'embonpoint, bon appétit, poils brillants. L'un d'eux (observation 3, chancres de la pituitaire) qui était un peu déprimé physiquement a même acquis en 15 jours un embonpoint très satisfaisant et une vigueur et une gaité remarquables. »

Les résultats obtenus par Bernard sont des plus encourageants et militent en faveur de l'emploi du sulfarsénol et plus encore de ses composés organo-métalliques.

3. Typhoïde

La création toute récente, des dérivés organo-métalliques du sulfarsénol n'a pas permis à notre connaissance leur emploi dans les maladies typhoïdes, pleuro-pneumonie contagieuse, typho-anémie du cheval. Le groupe d'affections se caractérisent par une symptomatologie de début bien uniforme, subtilité de la contagion, abattement des malades, température

hyperpyrétique (40 à 41° congestion et œdème de la conjonctive). Le nom des maladies typhoïdes n'est qu'un terme générique qui rappelle l'état de prostration et de stupeur des sujets atteints : elles n'ont rien de commun avec la fièvre typhoïde humaine et sont étrangères au bacille d'Eberth et aux bacilles paratyphiques.

Divers noms leur ont été donnés ; à l'heure actuelle on distingue la maladie typhoïde ou typhose équine (Basset), l'anémie pernicieuses des équidés (Vallée et Carré) dues à un virus filtrant : ce sont deux maladies distinctes.

La pneumonie contagieuse ou Brustseuche des Allemands est considérée aujourd'hui comme une entité morbide nettement différenciée des processus infectieux avec lesquels on l'a confondue. Le germe spécifique n'a pas été isolé et les essais de transmission expérimentale (Bemelmans) de la grippe humaine au cheval ne permettent pas de conclure à la similitude entre l'influenza de l'homme et la pneumonie contagieuse du cheval. Les symptômes dominants sont ceux de la broncho-pneumonie ou pleuro-pneumonie aiguës.

Les résultats obtenus par Rips, Zoeger, etc..., dans le traitement de ces maladies et dans la prévention des épiphénomènes par l'emploi des arsénicaux organiques, militent en faveur de l'efficacité probable des derniers composés.

4. Eczéma

Dans un cas de dermite chronique végétante du pied qui constitue « un état morbide constitutionnel devant

être rapproché des dermatoses eczémateuses » (Pader), nous avons eu l'occasion d'expérimenter le cuivre-sulfarsénol sur les conseils du professeur Coquot.

Débutant de deux façons : tantôt par un processus érythémateux de la peau des talons et du creux du paturon, tantôt par l'inflammation de la membrane tégumentaire sous-furcale, la dermite chronique végétante ou « crapaud » se caractérise par une destruction progressive de la corne ; le tissu velouté enflammé est couvert de végétations exubérantes, les fics, et quelquefois garni des faisceaux cornés tortueux, les ergots ; il secrète une matière blanchâtre, caséreuse, odeur repoussante, facilement détachée par le grattage.

Cheval gris clair, 4 ans.

Depuis huit jours, le propriétaire s'est aperçu de l'existence de dermite végétante au membre postérieur droit.

6 avril. — Présenté à la clinique d'Alfort, nous observons sur le membre malade des lésions de fourbure chronique et de dermite chronique végétante.

Les symptômes observés sont les suivants : dans la lacune latérale interne, se trouve une matière blanchâtre, la corne a disparu sur toute la région furcale correspondante ; dans la lacune médiane une plaque comme une pièce de deux francs est privée de corne sur la rive interne de la fourchette, enfin une plaque sur la face externe de la fourchette correspondant à la lacune latérale externe.

Le tissu velouté assez finement granuleux apparaît rose sous un magma caséeux d'odeur repoussante.

Le curettage à la rainette de la corne mortifiée et des parties vives et l'ablation de la matière blanchâtre est fait de façon à découvrir la membrane malade sans la vulnérer.

Le cuivre-sulfarsénol est appliqué en poudre sur tous les points dénudés, un pansement compressif à l'ouate hydrophile est adapté par l'intermédiaire d'un fer avec plaque de tôle.

9 avril. — Le processus destructeur paraît localisé, la plaque de la lacune médiane est recouverte d'une mince couche de corne neuve ; l'ilot externe (3) a considérablement diminué, il persiste encore un peu de caséum qui est enlevé à la rainette. Dans la lacune latérale interne, les lésions semblent plus nettement localisées, la membrane tégumentaire bourgeonne activement, application d'un pansement analogue au premier après curettage soigné.

15 avril. — L'amélioration se poursuit, la lacune latérale seule est touchée.

26 avril. — Il ne persiste plus qu'un léger bourbillon en avant sur la fourchette dans la lacune latérale interne.

2 mai. — La cicatrisation est complète, une corne neuve et souple recouvre les parties anciennement à nu, le cheval est considéré comme guéri.

Nous avons déjà signalé dans l'historique les résultats obtenus avec d'autres médicaments arsénicaux dans cette affection, cette action se confirme avec le sulfarsénol cuprique. Quel est le rôle dévolu au métal ? et à l'arsénobenzène ? Y a-t-il absorption de l'arsenic organique au niveau de la membrane tégumentaire à vif ? Le cuivre voit-il son action antiseptique augmentée dans cette combinaison ?

b) CHIEN

L'action favorable des arséno-benzènes en général, du sulfarsénol pur et de ses dérivés métalliques en particulier sur les localisations nerveuses de la syphilis et dans les trypanosamiasés..., etc., du cheval devaient nous amener à son emploi dans « la maladie des chiens ».

I. — Maladie des chiens

« Etat morbide infectieux très contagieux, la maladie du jeune âge est caractérisée cliniquement par des troubles généraux, par une forte hyperthermie, une éruption cutanée et une inflammation aiguë catharrale des muqueuses ; elle expose à des complications graves qui entraînent souvent la mort. » (Cadiot, Lesbouyries et Ries).

D'après Carré, elle serait due à un virus filtrant qui par lui-même, ou les toxines qu'il élabore, crée les premières manifestations morbides ; puis cette toxémie, par la présence des hôtes normaux de l'organisme : streptocoques, bacilles, etc... se complique de localisations sur les divers appareils de l'économie (appareils digestif, respiratoire, système nerveux...)

La septicémie quasi-prodromique des manifestations morbides traduisant les localisations est la première observée ; dans des formes suraiguës, elle est parfois la seule constatée. Dans la forme aiguë après quelques jours de fièvre, on observe souvent une éruption exanthématique localisée aux points où la peau est fine puis apparaissent les complications (gastro-enté-

rite, coryza, angine, broncho-pneumonie, encéphalite, méningo-myélite, lésions oculaires).

Le pronostic est généralement sombre. Le taux de la morbidité étant de 80 à 90 pour cent, celui de la mortalité atteint 30 0/0 et parfois même 70 0/0.

Divers auteurs ont essayé déjà le novarsénobenzol dans le traitement des localisations. Il y a lieu de signaler les expériences des Docteurs Roussel et Douville contre la chorée, de Panisset et de Verge (80), dans diverses formes (nerveuse, pulmonaire), de Motas, Puricesco (74); Poenaru et Velchiu (85).

Après l'injection, on observe une légère hyperthermie suivie bientôt d'une défervescence notable, la température tend à revenir vers la normale (Verge) mais l'administration du néosalvarsan n'empêche pas les complications thoraciques ultérieures, et « lorsque celles-ci surviennent, leur gravité ne semble nullement atténuée par l'imprégnation arsénobenzénique de l'organisme » (Douville). Les résultats, dans le traitement de la forme septicémique sont plus encourageants, l'action « est plus nette et plus favorable ».

Trop souvent, le propriétaire ne s'inquiète pas des symptômes qui caractérisent cette forme, tristesse, hyperthermie, inappétence, truffe chaude, muqueuse injectée et légèrement catarrhale.

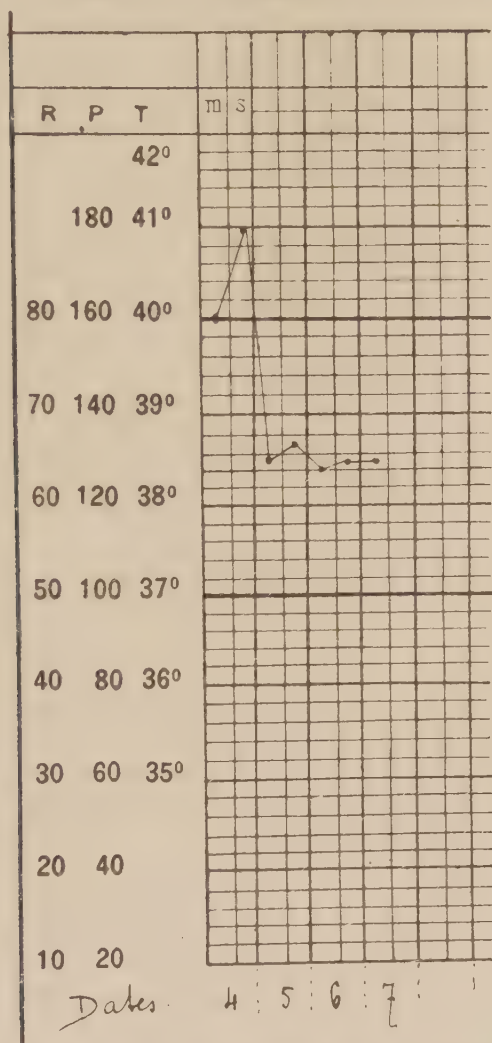
A. — FORME SEPTICÉMIQUE

Il nous a été possible d'utiliser dans deux cas le cuivre-sulfarsenol, voici les observations que nous avons recueillies :

34. Chien berger Groenendael, 6 mois.

Poids 15 kilog. (1 cent. 33 de cuivre-sulfarsénol par kilog.).

CHIEN 34. — Maladie du jeune âge



Commémoratifs — Depuis trois jours le sujet présente un appétit capricieux, la truffe est chaude, la température était la veille de l'examen de 40°6.

M. Canat

4 février. — Présenté à la consultation d'Alfort, nous observons les symptômes suivants : tristesse, inappétence, truffe chaude et sèche, conjonctive injectée, bouche sèche, langue saburrale, pas de pustules. Température 40°.

Une injection intraveineuse de cuivre-sulfarsénol (20 centigrammes dans 10 cc. d'eau) est pratiquée dans l'après-midi. La température est à ce moment de 41°.

5 février. — L'état général est meilleur, le sujet accepte du lait. La température est de 38° 5 et 38° 7 le soir.

6 février. — La température reste normale 38° 4 et 38° 5, le sujet a repris toute sa gaieté et son appétit.

7 février. — Le chien quitte l'hôpital.

Huit jours après, on observe un léger coryza qui guérit en 5 jours avec la médication symptomatique.

35. Chienne beauceronne, 15 mois.

Poids 20 kilog. (1 cent. 20 de cuivre-sulfarsénol par kilog).

Commémoratifs. — Le sujet présente depuis deux jours un appétit capricieux, refuse le lait, conserve malgré tout sa gaieté.

9 avril. — Présenté à la consultation d'Alfort nous observons les signes suivants : sujet en assez bon état, muqueuses peu injectées, température 39° 6. Nous pratiquons alors une injection intraveineuse de cuivre-sulfarsénol (24 centigrammes dissous dans 10 cc. d'eau).

10 avril. — Les symptômes observés sont les mêmes que précédemment, la température se maintient à 39° 5.

Nouvelle injection.

Le régime institué a été : repas très légers composés de lait coupé d'eau de Vals, eau sucrée légèrement alcoolisée, café noir, quelques purées de pommes de terre et des bouillons de viande et légumes.

11 avril. — La température est de 39° 5 le sujet est plus gai que les jours précédents, l'appétit n'est pas encore redevenu normal.

14 avril. — L'amélioration est manifeste, les muqueuses reprennent leur teinte normale, la température n'est plus que de 39° 2, l'appétit s'améliore.

16 avril. — Le sujet est complètement guéri et n'a fait, dans les jours qui ont suivi, aucune complication.

Commentaires — De ces deux observations nous sommes en droit de conclure à l'efficacité du cuivre-sulfarsénol contre la forme septicémique de la « maladie du jeune âge » ; ceci ne fait que confirmer les expériences de Douville, Motas, Puricesco et Lachelaire, sur le succès du néosalvarsan en particulier et des néoarsénobenzènes en général, au début de la maladie des chiens.

Mais comme l'a fait remarquer, judicieusement, Douville et nous l'avons observé à la clinique d'Alfort, « cette phase septicémique, quasi prodromique passe généralement inaperçue du médecin ou plus exactement, il n'est jamais consulté à cette période ». Ce n'est qu'après avoir usé de produits pharmaceutiques des plus néfastes (pilules, purgation au sirop de nerprun, etc...) ou des pratiques empiriques, que les propriétaires se décident, à faire soigner leurs chiens. C'est à peine si le dixième des malades est présenté à cette phase initiale.

Si le novarsénobenzol n'empêche pas les complications thoraciques, on peut faire le même reproche au cuivre-sulfarsénol d'après notre première observation,

mais son rôle se borne parfois à diminuer la gravité, à éclaircir le pronostic de ces épiphénomènes.

B. — COMPLICATIONS DE LA MALADIE DES CHIENS

Comme nous l'avons dit précédemment, de nombreux auteurs ont préconisé le traitement novarsénobenzolique, dans les complications de la maladie des chiens. La thèse de Milcamps ne fait qu'apporter une contribution nouvelle, à l'efficacité de la thérapeutique arsenicale. Sur une vingtaine de chiens atteints de « méningo-myélite tardive » l'auteur a obtenu, au moyen d'injections sous-cutanées de sulfarsénol, un pourcentage de 85 % de guérisons. Motas, Puricesco et Sachelarie avaient, dans cette forme, obtenu quelques succès avec le Novarsénobenzol.

C'est au traitement de cette forme que nous sommes particulièrement attachés, voici consigné le résultat de nos observations :

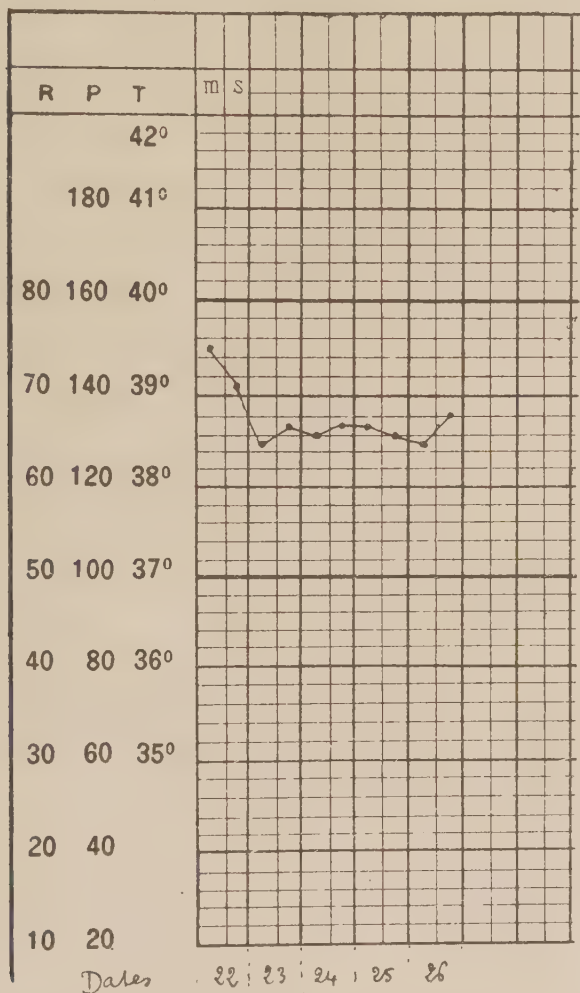
36. Chien de berger allemand, 11 mois. — Poids 18 kilog. (2 centigrammes de cuivre-sulfarsénol par kilo). Méningo-myélite et chorée.

Commémoratifs : Ce chien a déjà été traité alors qu'il avait une bronchite aiguë ; après une amélioration manifeste, il a commencé à présenter depuis huit jours une difficulté croissante de la marche du train postérieur.

Le 22 novembre 1924, le sujet nous est présenté à la consultation d'Alfort, atteint d'une méningo-myélite avec paraplégie complète, nous observons de plus la paralysie rythmique (chorée) localisée aux crotaphites, les yeux sont chassieux, l'inappétence est totale, température 39°5.

Injection intra-veineuse (saphène gauche) de 36 centigrammes de sulfarsénol-cuivre dissous dans 10 cc. d'eau.

CHIEN 36. — *Méningo-myélite*



23 novembre. — Après un instant de marche, le train postérieur participe légèrement à la marche. Température 38°5 le matin et 38°7 le soir.

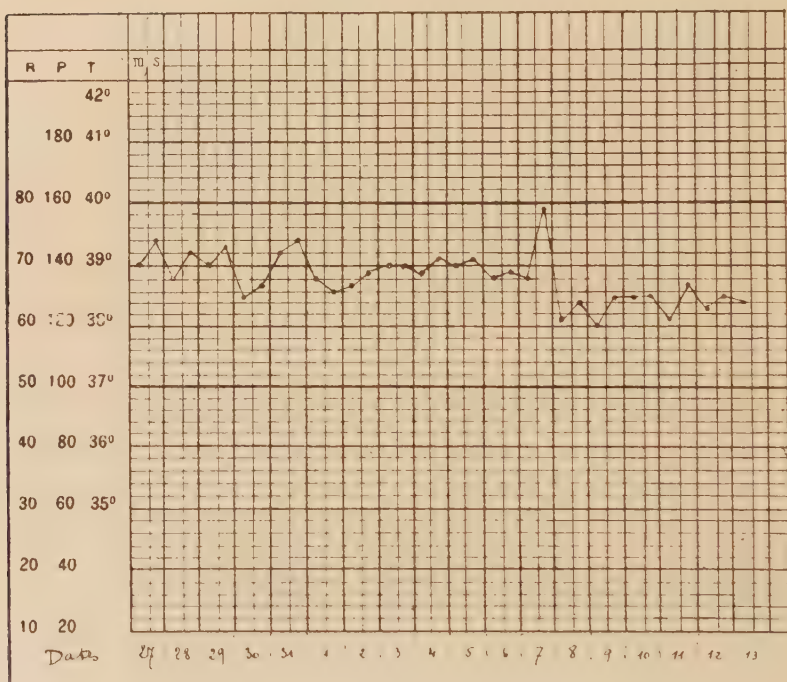
Deuxième injection.

24 novembre. — Température 38°6 et 38°7.

25 novembre. — Pas d'amélioration. Température 38°7 et 38°6. Troisième injection.

26 novembre. — Quatrième injection. Température 38°5 et

CHIEN 37. — *Méningo-myélite.*



38 8. Dans les jours suivants l'appétit s'est montré meilleur, les muqueuses ont repris leur teinte normale, mais aucune amélioration n'est observée au point de vue de la marche. La paralysie localisée aux membres postérieurs s'étend aux antérieurs et l'application de la cautérisation en pointes pénétrantes ne donne aucun résultat.

Le sujet est alors abattu le 30 novembre.

37. Chien de berger allemand, 12 mois. — Poids 28 kilog.
0 gr 85 de cuivre-sulfarsénol par kilog.

Méningo-myélite.

Commémoratifs. — A l'âge de 7 mois, le chien a eu la « maladie des chiens ». La forme n'a pu être précisée. Depuis huit jours il présente de la faiblesse du train postérieur, avec chutes fréquentes sur le côté pendant la marche, la face antérieure des onglons est usée et celle des doigts est excoriée et saignée. L'appétit est bon.

Observation personnelle. — Présenté le 27 décembre 1924 à la consultation d'Alfort, nous observons les signes suivants : Le sujet garde de préférence le décubitus, le relever est difficile sur un sol glissant, la marche reste possible, le membre postérieur droit participe moins à l'appui que le gauche correspondant.

L'état général est bon. Du côté de l'appareil respiratoire, rien à signaler. Les fèces sont mal liées, sans être diarrhéiques, de coloration grisâtre, d'odeur fétide, température 39°.

Analyse d'urine : Urine limpide, jaune, odeur *sui generis*, la miction est provoquée par le seul appui sur l'abdomen.

Recherche de l'albumine par le procédé de l'acide acétique : 0.

Recherche du glucose par liqueur de Fehling après défécation par le réactif de Courtonne : 0.

Injection intraveineuse de 24 centigrammes de sulfarsénol-cuprique dans 10 cc. d'eau.

28 décembre. — Cautérisation en pointes pénétrantes sur la région lombo-sacrée. Albumine : 0, glucose : 0.

Incontinence d'urine et d'excréments. La parésie s'accroît et gagne le membre postérieur gauche.

29 décembre. — L'état semble stationnaire. L'appétit est bon. La température oscille autour de 39°. Albumine : 0, glucose : 0. Deuxième injection.

30 décembre. — État stationnaire, chute légère de la température.

31 décembre. — Le membre postérieur droit semble reprendre des forces après avoir semblé stationnaire. L'état de la marche s'est légèrement amélioré. Troisième injection.

3 janvier. — L'amélioration se poursuit. Albumine : 0, Glucose : 0.

5 janvier. — La marche tend à redevenir normale, toutefois le membre postérieur droit traîne encore sur le sol au début du pas. Le léger traumatisme produit de ce fait, rend le membre sensible à l'appui. Le groupe des muscles cruraux antérieurs est émacié.

6 janvier. — Amélioration progressive. La marche par bipède antérieur et bipède postérieur est possible, même, à allure vive. On constate un léger amaigrissement de 2 kilos.

7 janvier. — Température 39° 9 une heure après l'injection. Quatrième injection.

8 janvier. — La température est tombée brusquement à 38° 1 le matin et se maintient à 38° 4 le soir.

9 janvier. — Cinquième injection.

10 janvier. — La température se maintient normale.

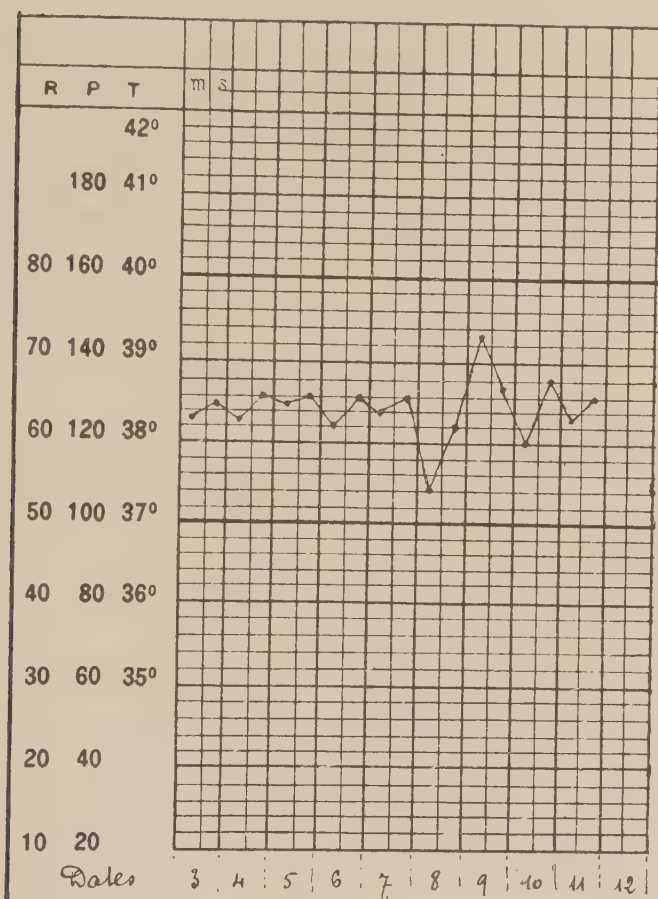
11 janvier. — La marche s'est considérablement amendée, le membre postérieur droit reste encore faible. L'incontinence d'urine persiste encore, mais améliorée, sixième injection.

13 janvier. — Le sujet quitte l'hôpital, la marche est devenue presque normale.

Une alimentation copieuse et un traitement à l'arséniate de

strychnine ont complété la thérapeutique par le cuivre-sulfarsénol. Un mois après sa sortie du service le chien était complètement guéri de la parésie et de l'incontinence d'urine.

CHIEN 38. — *Méningo-myélite.*



38. Chien de berger allemand, 5 mois.

Poids : 14 kilog. Méningo-myélite.

Commémoratifs. — Cette chienne présente depuis trois jours

de la faiblesse du train postérieur, relever difficile, la marche est encore possible.

Observation. — L'état général est bon, l'appétit est excellent, la station verticale est possible, mais les deux membres postérieurs sont, en cette position, maintenus en abduction ; la marche possible est caractérisée par une oscillation très grande du train postérieur avec tendance à la chute, sur le côté opposé au membre à l'appui ; les membres postérieurs, se détachent brusquement du sol, sont fléchis complètement avant que d'être transportés en avant. Au bout d'une dizaine de mètres de marche, un temps de repos est nécessaire. Cette parésie ne s'accompagne d'incontinence ni d'urine ni de matières excrémentielles.

3 janvier. — Première injection de 12 centigrammes de cuivre-sulfarsénol dans les 10 cc. d'eau.

4 janvier. — Cautérisation en pointes pénétrantes sur la région lombo-sacrée. La température se maintient autour de la normale.

5 janvier. — Etat stationnaire, deuxième injection.

6 janvier. — Pas de modification apparente.

7 janvier. — Une très légère amélioration semble s'être produite, la démarche est moins titubante, l'appétit reste excellent.

Troisième injection.

8 janvier. — Chute très brusque de la température à 37°4 le soir elle redevient normale.

9 janvier. — Température 39°3. C'est l'hyperthermie la plus forte qui ait été constaté au cours de la maladie. Amélioration de la parésie du train postérieur, démarche de moins en moins ébrieuse.

11 janvier. — Le sujet quitte l'hôpital très amélioré mais incomplètement guéri. Revu 15 jours après sa sortie, la marche était redevenue normale sans traitement complémentaire, le régime carné ayant été seul recommandé.

39. Chien de berger allemand, 6 mois.

Poids 9 kilog.

Méningo-myélite.

Le sujet est entré à l'hôpital pour mauvais état général, émaciation musculaire progressive, toux légère mais persistante. La suspicion de tuberculose est écartée par la tuberculation sous-cutanée et la déviation du complément.

Observation. — *16 janvier*, le sujet paraît faible et présente de la parésie du train postérieur. On constate à la marche des chutes fréquentes sur le côté de l'arrière-train aussi bien à droite qu'à gauche. Après quelque temps de marche la face antérieure des doigts traîne sur le sol, le relever se fait avec difficulté. Ni incontinence d'urine, ni défécation involontaire.

Première injection de 9 centigrammes de cuivre-sulfarsénol dans 10 cc. d'eau.

17 janvier. — Pas de modification de la marche, nous observons des myoclonies rythmiques localisées aux anconés du membre droit.

18 janvier. — Deuxième injection.

19 janvier. — La parésie s'accroît et gagne les sphincters anal et urétral.

20 janvier. — Troisième injection.

21 janvier. — La paraplégie est complète, la motricité supprimée, seule la sensibilité persiste.

Le 23 janvier et les jours suivants, le train antérieur participe progressivement à la paralysie. Le 30, le sujet complètement immobilisé doit être sacrifié.

40. Chien berger allemand, 6 mois.

Poids 14 kilog.

Méningo-myélite.

Commémoratifs. — Le sujet présente depuis huit jours de la parésie du train postérieur, démarche accroupie. L'état général et l'appétit sont bons.

Observation. — Présenté le 1^{er} février à la consultation d'Alfort, le chien offre les symptômes suivants :

La démarche du train postérieur est du type plantigrade, toute la région métatarso-phalangienne jusqu'au jarret participe à l'appui, les articulations fémoro-tibio-rotulienne et coxo-fémorale sont légèrement fermées. Le train antérieur est normal. Après un peu d'exercice la marche se rapproche de la normale et un temps de repos devient nécessaire.

Première injection de 18 centigrammes de cuivre-sulfarsénol dans 10 cc. d'eau.

2 février. — A la sortie de la niche, la marche est impossible puis progressivement, l'animal se remet debout. Cautérisation en pointes pénétrantes sur la région lombo-sacrée.

Deuxième injection.

3 février. — Pas de modification

Troisième injection.

4 février. — Quatrième injection.

5 février. — Cinquième injection.

6 février. — Un léger mieux est observé, le sujet stoppe des membres postérieurs, la face antérieure des doigts traîne, légèrement, sur le sol.

Sixième injection, le 7 février.

8 février. — La démarche se fait de moins en moins accroupie.

Au décubitus, on observe des contractions rythmiques des fléchisseurs des membres.

Huitième injection.

9 février. — Neuvième injection.

10 février. — Dixième injection. L'amélioration de la marche se fait progressivement.

14 février. — Le chien quitte l'hôpital paraissant en bonne voie de guérison. Les membres postérieurs fléchissent encore quelque peu à l'appui, l'extrémité des ongles touchent quelquefois le sol. Le sujet est gai et l'appétit excellent.

On recommande le régime carné et la médication arsénico-strychnique.

Trois jours après sa sortie et sans avoir présenté autre chose qu'une anorexie d'un jour, le malade a été trouvé mort. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Commentaires. — Nos observations ne nous permettent pas de conclure, d'une façon aussi absolue, que Milcamps, à l'efficacité du cuivre-sulfarsénol, dans les localisations de la maladie du jeune âge.

Dans la méningo-myélite associé au traitement par la cautérisation en pointes pénétrantes dont l'efficacité dans de nombreux cas n'est pas douteuse, il semble activer la guérison. Faut-il voir là un des effets

de son action hématopoïétique ? Peut-être l'hyperglobulie et la rénovation sanguine sont-elles autre chose que des simples témoins de l'action du cuivre-sulfarsénol. Dans un cas après la série de trois injections, la quantité de polynucléaires s'est élevée de 70/0. Douville avait déjà montré la rénovation sanguine, à la suite d'injections de néosalvarsan dans les « anémies cryptogénétiques ». Verge, dans un travail, sur le traitement de la maladie des chiens avait observé, aussi cette action leucogène, avec le même médicament.

De plus l'action bienfaisante se manifeste sur la température.

En résumé, le cuivre-sulfarsénol et les dérivés métalliques du sulfarsénol seront utilisés dans la forme septicémique de la « maladie ». On les associera avec fruit, au traitement ordinaire dans les localisations.

Le traitement que nous préconisons est celui-ci : faire tous les deux jours une injection d'un centigramme de cuivre-sulfarsénol par kilog. de poids. Cesser, huit jours, après la troisième et reprendre une série si cela est nécessaire. Cette façon de faire nous a paru donner des résultats satisfaisants.

II. Eczéma

Chez le chien, l'eczéma s'observe fréquemment ; il revêt la forme aiguë, chronique, généralisée ou localisée.

L'eczéma aigu siège, de préférence, sur les parties

supérieures du corps (dos, reins, cou) à l'ars, la queue, espaces interdigités, etc...

Au début la peau porte de petites taches rouges dont le centre devient papuleux. L'eczéma peut devenir suintant et croûteux avec présence de vésicules. Le liquide exudé agglutine les poils et le sujet dégage souvent une odeur nauséabonde. Le prurit est de règle.

Sous sa forme érythémateuse l'eczéma prend le nom de « rouge » on l'observe, en des points où la peau est fine (ars, ventre, etc...) Rougeurs du tégument, prurit violent, vésicules qui se rupturent pour former des ulcères superficiels, sont les signes observés dans les formes.

L'eczéma chronique est localisé sur les parties supérieures du corps, on l'observe aussi aux coudes et aux jarrets. Généralement sec, il peut, sous l'action des grattages répétés, présenter quelques poussées aiguës avec suintement. La peau est dure, rugueuse et on observe parfois une dermite phlegmoneuse avec abcès renfermant du pus sanguinolent.

L'eczéma de la queue, l'otite catarrhale externe ne sont que des localisations de la maladie.

Les résultats obtenus dans l'eczéma chronique notamment par Pons (86) et l'emploi fréquent de la liqueur de Fowler devaient nous conduire à l'essai du sulfarsénol chez le chien. Il nous a été donné d'en faire usage dans un cas d'eczéma chronique.

Chien fox 10 kilog.

Le sujet présente depuis deux mois, de nombreuses dépilations sur la tête, les oreilles, le dos et les extrémités de la queue et des membres, la peau est érythémateuse et les grattages violents et répétés font qu'en certains points on observe de larges plaques recouvertes de croûtes, les bords auriculaires sont déchiquetés et saignent facilement, le chien est maigre et d'aspect repoussant.

3 mai. — Première injection de cuivre-sulfarsénol, 10 centigrammes dissous dans 10 cc. d'eau distillée.

4 mai. — Deuxième injection.

5 mai. — Troisième injection.

6 mai. — Quatrième injection.

7 mai. — Cinquième injection.

8 mai. — Sixième injection, une légère amélioration semble s'être produite, le prurit a diminué quelque peu, la peau est moins rouge.

9 mai. — Septième injection.

10 mai. — Huitième injection.

11 mai. — Neuvième injection.

12 mai. — Dixième injection.

L'état général est amélioré, l'appétit est très bon, la peau a repris sa souplesse en certains points, l'érythème cutané a disparu, seules quelques pustules sont encore observées, en des points, où la peau est fine. Le poil recommence à pousser. On décide alors de cesser le traitement arsenical durant une dizaine de jours. Huit jours après la dernière injection, le sujet revu présente, à nouveau, son état initial : l'appétit est médiocre, érythème presque généralisé, prurit violent et il meurt en deux jours d'une pneumonie intercurrente.

De cette observation il ressort que le cuivre-sulfarsénol pourrait être utilisé dans le traitement de l'eczéma chez le chien, mais l'obligation où l'on se trouve de l'injecter dans la veine le rend moins maniable et de plus les résultats semblent de courte durée. Un long traitement serait onéreux et bien que relativement peu toxique son emploi prolongé ne serait peut-être pas sans causer des dommages à l'organisme.

La possibilité d'introduire le zinc et le magnésium-sulfarsénol par la voie sous-cutanée réservent à ces deux derniers plus d'avenir dans le traitement des dermatoses du chien. Nous conseillons l'emploi avec le mode suivant :

Faire tous les deux jours une injection de un à deux centigrammes par kilo ; cesser après la cinquième injection et ne reprendre une série qu'après une dizaine de jours de repos.

POSOLOGIE DU SULFARSÉNOL DANS SES COMPOSÉS AVEC LE CUIVRE, LE ZINC ET LE MAGNÉSIUM

L'exposé de nos considérations thérapeutiques, va nous permettre de résumer la posologie de ces dérivés organo-métalliques.

1. Cuivre-sulfarsénol

a) *Chien.* — Faire tous les deux jours une injection d'un centigramme par kilog. cesser après la troisième injection et ne reprendre une série identique qu'après huit à dix jours de repos (injection intraveineuse).

b) *Cheval*. — On commencera par des doses de $\frac{1}{4}$ de centigramme par kilog., puis $\frac{1}{2}$, puis $\frac{3}{4}$ de centigramme, 1 centigramme et 1 centigr. $\frac{1}{2}$ durant cinq jours. Cesser de cinq à huit jours et reprendre une série (injection intraveineuse).

2. Zinc-sulfarsénol et magnésium-sulfarsénol

a) *Chien*. — Faire tous les deux jours une injection de un à deux centigrammes par kilog., cesser après la cinquième, ne reprendre la médication qu'après un repos de huit à dix jours si cela est nécessaire.

b) *Cheval*. — Des doses commençant à $\frac{1}{2}$ centigramme pourraient être employées chez le cheval, sans dépasser deux à trois centigrammes par kilog. et cela suivant le mode recommandé pour le cuivre-sulfarsénol.

CONCLUSIONS

I. — Le sulfarsénol est capable de former avec le cuivre, le zinc et le magnésium, en particulier, des combinaisons solubles et stables.

II. — La présence du cuivre, du zinc, du magnésium modifie les propriétés du sulfarsénol, soit par la présence même de l'élément métallique, soit par une action qui peut être comparée à celle de certains agents catalytiques.

III. — Le cuivre-sulfarsénol est bien toléré en injection intraveineuse à la dose de un centigramme par kilog., l'injection sous-cutanée est irritante, son usage ne saurait être recommandé.

IV. — Le cuivre-sulfarsénol chez le chien normal détermine une action vaso-dilatatrice sur tout le territoire innervé par le pneumogastrique.

V. — Nos recherches chez le chien avec le cuivre-sulfarsénol, confirment l'action anticoagulante observée avec le sulfarsénol. Le produit pourrait être utilisé au même titre que ce dernier dans la transfusion du sang et l'étude de la sédimentation.

VI. — Le zinc-sulfarsénol et le magnésium-sulfarsénol sont mieux tolérés que le cuivre-sulfarsénol. Ces

deux produits peuvent être administrés par la voie intraveineuse et hypodermique. Leur action est de même ordre que celle du cuivre-sulfarsénol.

VII. — Aux résultats acquis en thérapeutique vétérinaire avec le cuivre-sulfarsénol notamment, dans le traitement de la lymphangite épizootique, mal de Caderas, maladies typhoïdes, s'ajoutent ceux que nous avons obtenus.

VIII. — Dans la forme septicémique de la maladie du jeune âge, le traitement précoce avec le cuivre-sulfarsénol empêche souvent les complications, diminue leur gravité et assure en général un rétablissement plus rapide.

Dans les formes nerveuses, le cuivre-sulfarsénol est un bon adjuvant de la médication symptomatique.

IX. — L'application du cuivre-sulfarsénol en poudre dans la dermite végétante chronique du pied chez le cheval (crapaud) donne de bons résultats.

X. — Les injections intraveineuses de cuivre-sulfarsénol pratiquées chez le chien atteint d'eczéma sont suivies d'une amélioration notable des manifestations cutanées.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse.
DESGREZ

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

1. *Abenroth*. — Guérison de deux cas de leucémie par le salvarsan (Zeits. für Veterinärkunde, mai 1913, pp. 219-221).
2. *Aldo Cassellani*. — Observation on the Treatment of yaws (Lancet, 23 nov. 1907, p. 1-458).
3. *Id.* — Note on the treatment of experimental trypanosomiasis (British Med. Journal., 29 fév. 1908, pp. 496-497).
4. *Andrews (W. H.)*. — Quelques expériences sur le traitement médicamenteux des trypanosomiasés (Union of South Africa. Department of Agriculture, oct. 1912, pp. 362-383).
5. *Anton Stiker*. — Die Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Atoxyl und heudartiges Eiweiss (Berl. Klin. Woch., 27 juillet 1908, pp. 1391-1394).
6. *Balachowsky (S.)*. — Les variations immédiates de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (Presse médicale, 13 mai 1925, p. 626).
7. *Bauer*. — Expérience sur le salvarsan employé en solutions concentrées dans la pasteurellose. (Zeits. für veterinärkunde, av. 1912, p. 178-185).
- 8a. *Bernard*. — Les antisypilitiques nouveaux (Bruxelles-médical, 15 mai 1922).
- 8b. *Bernard (Dr.)*. — Quelques cas de B. G. Σ irréductibles traités par un arsénobenzène cuprique (Communication à la Soc. Belge de Derm. et Syphiligraphie, 8 avril 1923).
9. *Blasi*. — La médication cacodylique dans le traitement de la lymphadénie leucémique (Revista de Medicina Veterinaria, n° 1, 6 juin 1910).
10. *Van Den Branden*. — Note préliminaire sur quelques essais de traitement de la trypanose humaine par le Salvarsan-Kupfer (Arc. f. Schiff. u. Tropen. Hyg., t. XXVII, 1913, pp. 845-849).
11. *Id.* — Seconde note préliminaire sur le traitement de la trypanose humaine par le Salvarsankupfer (Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg., t. XVIII, 1914, p. 743-758).

12. *Id.* — Le sel sodique du Salvarsan cuprique dans le traitement de la trypanose humaine, du Pian et de la syphilis (Bull. Soc. Path. exot., t. VIII, oct. 1915, p. 582).
13. *Id.* — Valeur moyenne de la stérilisation sanguine chez les trypanosés par une dose de salvarsan, néosalvarsan cuprique, et sel sodique du salvarsan cuprique (Bull. Soc. Path. Exot., t. IX, janv. 1916, p. 13).
14. *Van Den Branden et Van Hoff.* — Essais du silbersalvarsan et du sulfarsénol dans la trypanosomiase humaine (Ann. Soc. Belge Med. Trop., t. II, 1922, pp. 125-130).
15. *Brenil (A.) et Nierenstejn (M.).* — Breitrag zur Kenntniss des arsenophénylglycins (Zeits. f. Immun. Forsch., t. IV, 16 déc. 1909, pp. 168-179).
16. *Bridre (L.).* — La lymphangite épizootique en France. Diagnostique et traitement (Bull. Soc. Cent. Med. Veter., 30 avril 1910, p. 136).
17. *Broden (A.) et Rodhain.* — L'arséno-phénylglycine et son succédané dans les trypanosomiasis humaines et animales (Ann. Soc. Belge Med. Tropicale, t. I, nov. 1920, pp. 71-124).
18. *Brouxel (Dr.).* — Le novarsénobenzol par la voie buccale dans les dermatoses et comme traitement d'entretien de la syphilis (Biol. Med., fév.-mars 1925, pp. 87-92).
19. *Bru.* — Les composés arsénicaux au point de vue thérapeutique (Revue Vet. de Toulouse, oct. et nov. 1911).
20. *Carl (H.) Browning.* — Experimental Chemotherapy in Trypanosoma infections (British. Med. Jour., 16 nov. 1907, pp. 1405-1409).
21. *Brunet.* — Emploi du cacodylate de soude dans un cas d'affection chronique du tube digestif (Recueil d'Hyg. et de Med. Vet. Militaire).
22. *Bruno Heymann.* — Ueber Atoxyl-Behandlung bei Tollwut (Zeits. f. Hyg., t. XIX, 7 mars 1908, p. 362).
23. *Castelli (G.).* — Chemotherapeutische Versuche über die Wirkung des Kakodyl und Arrhenal bei experimentellen Spirillen und Trypanosomen Erkrankungen (Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg., t. XVI, 1912, pp. 615-619).
24. *Cernaianu (C.).* — Sur une épizootie de Spirochetose des poules. Action préventive et curative du Néosalvarsan (Arc. veter., n° 4-5, 1923).
25. *Gésari (E.).* — La sédimentation spontanée du sang chez le cheval (Rev. Gen. Vet. 15 nov. 1913).
26. *Chatelain.* — Considérations générales sur le traitement de la lymphangite épizootique (Rev. Gén. Med. Vet., t. XXVI, 15 juillet 1917).

27. *Cseke*. — Salvarsan contre la pneumonie infectieuse (Allatorvosi Lapok, 1912, p. 243).
28. *Curasson* (A.). — Le galyl dans le traitement de la souma du cheval (Bull. Soc. Cent. Med. Vet., 30 déc. 1918, pp. 497-500).
29. *Curt Krockner*. — Versuche mit Salvarsan bei der Behandlung der Hundestaube (Zeits. f. Hyg., t. LXXVIII, p. 321).
30. *Dalimier*. (R.). — Le luargol (102 de Danysz) en thérapeutique, animale (Ann. Inst. Pasteur, t. XXXI, oct. 1917, p. 492-516).
31. *Id.* — La vaccination chimique des réactions arsénicales (C. R. Acad. Sciences, CLXIV, 31 mai 1917, p. 836).
32. *Danysz*. — De l'emploi de quelques combinaisons médicamenteuses nouvelles dans le traitement des trypanosomiasés (C. R. Acad. des Sciences, oct. 1913, p. 644).
33. *Id.* — Traitement des trypanosomiasés par des composés arsénicaux combinés avec des sels d'argent et d'antimoine (Produits 88.2 et. 102.1) (C. R. acad. des sciences, Août 1914, p. 452).
34. *Id.* — Composés dechlore, de brome et d'iode de dioxydiamidoarsénobenzol et d'argent (C. R. des Sciences, Janvier 1914, p. 199).
35. *Darrou*. — Sur l'emploi du novarsénobenzol dans le traitement des lymphangites contagieuses (Bull. Soc. Centr. Med. Vet., 30 avril, 30 mai 1921, pp. 206-211).
36. *Dschnakowsky*. — Heilversuche mit Ehrlich-Hata (606) bei der Gänsespirillose, der Piroplasmose der Rinder und der Rinderpest. (Berl. tier. Woch., 5 janvier 1911, pp. 2-8).
37. *Dellis*. — Au sujet du cacodylate et du doping (Rev. Gén. de Med. Vet., 1^{er} février 1904, p. 119).
38. *Descazeaux*. — Le traitement de la lymphangite épizootique par le novarsénobenzol (Bull. Soc. Centr. Med. Vet., 30 Juin 1921 pp. 274-278).
39. *Id.* — Des injections de novarsénobenzol chez le cheval (Rev. Gen. Med. Vet., 15 avril 1921, pp. 185-200).
40. *Douville*. — Traitement de la lymphangite épizootique. Essais par le galyl (Bull. Soc. Centr. Med. Vet., 30 mai, 30 juin 1916 pp. 145-151).
41. *Id.* — Des arsénobenzènes et des néoarsénobenzènes dans les affections des animaux domestiques, (thèse de Lyon, 1923).
42. *Ehrlich*. — Ueber den fetzigen stand der Chemotherapie. (Berl. Dermat. Gesellschaft, janv. 1909).
43. *Ehrlich et Karrer*. — Les combinaisons organo-métalliques des arsénobenzènes (Berichte der deutschen chem. Gesellschaft., 1915, 48, p. 1634).
44. *Favero* (F.). — L'arsenivan nella Cura delfarcino cryptococcico, (Mod. Zoiatro, 30 juin 1917).

45. *Flandin (Ch.) et Tzanck (A.)*. — Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzène (C. R. Soc. Biol., t. LXXXIV, 22 janv. 1921, p. 117).
46. *Fourneau*. — Causerie sur la chimiothérapie. De l'acide arsénieux à l'arsénobenzol (Biol. Med., sept. 1924, pp. 325-345).
47. *Gardon*. — La valeur de la formule hémoleucocytaire au point de vue du diagnostic et pronostic (Jour. Med. Vet. et Zoot. (Ecole de Lyon), juillet, août, oct., nov. 1922).
48. *Hauer (Albert.)*. — Untersuchungen über die Wirkung des Mittels 606 auf die Hühnerspirillose (Central. f. Bakter. I. Origin., t. LXII, pp. 477-496).
49. *Herald Seidelin*. — Experiment with salvarsan-Copper in Trypanosomiasis (Ann. of. Trop. Med. a. Paras., t. IX, mars 1915, pp. 197-200).
50. *Holmes (J. D. E.)*. — Investigation of an outbreak of horse surra with result of treatment with atoxyl, tartar emetic, mercury and other drugs (Journ. of. Trop. Vet. Sc., t. III, n° 2, 1908, pp. 157-172).
51. *Id.* — Le traitement du surra chez le cheval par l'arsenic et ses dérivés (Indian Civil veterinary department memoirs).
52. *Houdemer*. — Traitement de la lymphangite épizootique par le néosalvarsan (Rev. Gén. Med. Vet., t. XI, 1^{er} janvier 1913, p. 4).
53. *Joeger*. — La Brustseuche sur les chevaux du dépôt de remonte de Breithülen. Son traitement par le salvarsan (Zeits. für Veterinärkunde, juillet 1913, pp. 289-299).
54. *Kettner*. — A propos du salvarsan dans la pleuro-pneumonie infectieuse du cheval (Berl. Tier. Woch., 22 et 29 mai 1913, pp. 377-379 et 397-400).
55. *Kole (W.)*. — Ueber Neosilbersalvarsan und die chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate durch Nutalia (Deut. Mediz. Woch., 5 janvier 1925, p. 17).
56. *Kulz*. — Vorläufige Mitteilung über Atoxylbehandlung bei Pferdesurra. (Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg., t. XI, 1907, p. 720).
57. *Lanceleur*. — Le cacodylate de soude en Médecine Vétérinaire (Rev. Vet. mil., 30 septembre 1910, p. 46).
58. *Laveran et Thiroux*. — Contribution à la thérapeutique des trypanosomiasis. (C. R. Acad. des Sciences, t. CXLV, nov. 1907 p. 739).
59. *Id.* — Contribution à la thérapeutique des trypanosomiasis (Ann. Inst. Past., t. XXII, 25 février, 1908 pp. 97-136).
60. *Laveran (A.) Roudsky (D.)*. — Le galyd dans les trypanosomiasis (Bull. Soc. Path. exot., t. VI, juil. 1913, p. 502).

61. *Leese (A. S.)*. — Second series of experiments on treatment of surra camels (Journ. of Trop. Veter. Soc.), t. V, 5 janv. 1910, pp. 57-64).
62. *Levaditi (C.) et Intosh (J. Mc.)*. — L'influence de l'atoxyl sur la spirillose provoquée par le spirillum gallinarum (C. R. Soc. Biol., t. LXIV, 15 juin 1907, p. 1090).
63. *Levaditi et Yamamouchi (I.)*. — Mécanisme d'action de l'atoxyl dans la syphilis expérimentale du lapin (C. R. Soc. Biol. t. LXIV, mai 1908, p. 911).
- 64 a. *Levy-Bing, Lehnhoff-Wyld et Gerbay*. — Un nouveau composé arsenical : le sulfarsénol, (Ann. Mal. Vener., n° 9. 1919, p. 39).
- 64 b. *Lehnhoff Wyld*. — Moyens et limites de l'arsénothérapie (Annales des Maladies vénériennes, avril 1922).
- 64 c. *Lehnhoff Wyld*. — A propos de l'activation des Arsénobenzènes par les métaux et du mécanisme du traitement conjugué (Annales des Maladies Vénériennes, août 1924).
65. *Lejewski*. — L'emploi des injections d'atoxyl sur les chevaux mauvais mangeurs (Zeits. für Veterinärkunde, mars 1913, pp. 113-114).
66. *Marcenac*. — Posologie du cacodylate de soude (Bull. Soc. Centr. Med. Vet., juin 1920, p. 206).
67. *Marchal (E.)*. — Du traitement de la dourine par les cacodylates (Rec. Méd. Vét., 15 avril 1903, p. 230).
68. *Mario Levi Della Vida*. — Trattamento preventivo e curativo delle malattie protozarie in ispecie delle piroplasmosi (Ann. Ig. Sper., t. XVII, f. 3, pp. 347-367).
69. *Martin et Pecherot*. — Emploi du néo-salvarsan dans les typhoïdes, pneumonies franches ou infectieuses (Bull. Soc. Vét. de Lyon, mars 1920).
70. *Mathies*. — Guérison d'un eczéma rebelle par le salvarsan (Zeits. für Veterinärkunde, juil. 1922, pp. 333-335).
71. *Mathis (G.) et Leger (M.)*. — Traitement du surra de l'Indo-Chine par l'arsénophénylglycine d'Ehrlich (Bull. Soc. Path. exot., t. IV, juin 1911, pp. 403-411).
72. *Michel et Simiau*. — Contribution à l'étude du galyl dans la fièvre aphteuse des veaux (Bull. Soc. Vét. de Lyon, janvier-février 1914).
73. *Montfort (F.)*. — Essais de traitement des trypanosomiases expérimentales par l'arsénophénylglycine (Bull. Soc. Path. exot., t. VI, oct. 1913, p. 558).
74. *Motas (G.), Puricesco (Mlle O.), Sachelarie (V.)*. — Quelques essais de traitement de la maladie des chiens par le néosalvarsan (Archiva veterinaria, n° 4, 1922, p. 165).

75. *Navarro-Martin (A.) et Stefanopoulou (C.-J.)*. — Action de l'aminophénylarsinate de soude (189) sur les trypanosomiases expérimentales du cobaye (*Archiva veterinaria*, 1922).
76. *Naudot (J.)*. — Sur la médication cacodylique (*Rec. Méd. Vét.*, 15 sept. 1900, p. 541).
77. *Nicolle et Mesnil (F.)*. — Traitement du Nagana expérimental des souris (*Annales Inst. Pasteur*, t. XX, 25-7-06); Traitement du Surra expérimental des souris (*Ann. Inst. Past.*, 1^{re} part., p. 446; 2^e part., pp. 537-538, 25-7-06).
78. *George, Nuttall (H.-F.)*. — The degenerative appearances observed in *Piroplasma Canis* and in *Trypanosome brucei* following upon drug treatment (*Parasitology*, t. III, f. 2, juillet 1910, pp. 203-210).
79. *Palmoren (G.)*. — 48 cas de pneumonie infectieuse traités par l'atoxyl (*Svensk Veterinärtidskrift*, n° I, 1914).
80. *Panisset et Verge*. — Quelques essais de thérapeutique de la maladie des chiens par le novarsénobenzol (*Rev. Gén. Méd. Vét.*, 25 janvier 1922, pp. 322-327).
81. *Id.* — L'action anticoagulante du novarsénobenzol sur le sang des diverses espèces animales domestiques (*C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXVI, 4 mars 1922, p. 487).
82. *Id.* — De l'action du novarsénobenzol chez le chien (*Rev. Gén. Méd. Vét.*, 15 mars 1922, pp. 121-128).
83. *Persson (J.)*. — Un cas de coryza gangréneux guéri par le novarsénobenzol (*Analyse in Rev. Gén. Méd. Vét.*, t. XXXI, 1922, p. 477).
84. *Plimmer (H.-G.) et Thomson (J.-D.)*. — A preliminary Summary of the Results of the experimental Treatment of Trypanosomiasis in Rats (*Comm. à la Roy. Soc.*, 20 juil. 1907).
85. *Poenaru (M.-I.) et Velchiu (A.)*. — Quelques cas de parésies nerveuses consécutives à la maladie du jeune âge guéries par des injections intraveineuses de néosalvarsan (*Arch. Vét.*, n° 2, 3, 1923).
86. *Pons*. — Sur le traitement de l'eczéma par le cacodylate de soude à haute dose (*Jour. Méd. Vét. et Zoot.* (École de Lyon), octobre 1923).
87. *Popesco (N.)*. — Contributiniri la studiu tratamentului Durinei Naturale si eu surrei experimentale la cal en arsenophenilglicin si en arseno fenilglicin Tripan albastru (Teză Scoala. Sup. de Med. Vet. Bucarest, 23 mai 1911).
88. *Porcher (Ch.)*. — Les médicaments à base d'arsenic (*Rev. gén. Méd. Vet.*, t. IX, 1911, p. 193 et 257).
89. *Rease*. — La dourine et son traitement (*The Veterinary journal*, oct. 1905).

90. *Reinecke*. — Le traitement des chevaux pasteurelliques avec les solution concentrées de salvarsan (*Zeits. für Veterinärkunde*, fév. 1922, p. 88-89).
91. *Rennes*. — Traitement de la Dourine expérimentale (*Ball. Soc. Centr. méd. Vétér.*, 30 avril 1909, p. 135-137).
92. *Richard Gonder*. — Atoxylversuche bei der Piroplasmose der Hunde (*Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheit.*, t. XXVII, 1907, pp. 301-309).
93. *Rips*. — Ueber Chemotherapeutische Behandlung der Brustseuche der Pferde (*Berl. tierarztl. Woch.*, 16 fév. 1911; n° 7, p. 113).
94. *Id.* — Les actions accessoires du Salvarsan et la manière de les prévenir (*Berl. tier. Woch.*, 28 août 1913, pp. 624-626).
95. *Id.* — Les épiphénomènes dans la pasteurellose traitée par le Salvarsan (*Zeits. für Veterinärkunde*, août-sept. 1913, pp. 368, 371).
96. *Roehl (W)*. — Heilversuche mit arsenophenylglycin, bei Trypanosomiasis (*Zeits f. Immun.forsch. u. exp. Thera.*, t. I, 1909, p. 633-649).
97. *Rudolf Lampe*. — Die Behandlung der perniziösen anæmie mit Salvarsan (*Mediz. Klin*, 19 nov. 1916, pp. 1228-1230).
98. *Sabrazes et Dubourg*. — Lésions appelant un traitement chirurgical guéries par le 606 d'Ehrlich chez des syphilitiques. Nouvelles recherches sur la pression sanguine et sur les modifications des éléments du sang (*Gaz. Méd. Sc. Méd. Bordeaux*, 23-30 juillet 1911).
99. *Id.* — Les arsénobenzènes et la saignée (*C. R. Soc. méd. des Hôp.* p. 170 et 2924).
100. *Salomon et Valtis*. — Valeur clinique de l'étude des variations du temps de sédimentation globulaire dans la tuberculose pulmonaire (*P. M.*, 16 mai 1925, p. 644).
101. *Schaffner*. — Traitement de la pneumonie infectieuse par le néo-salvarsan (*Oester. Woch. f. Tier.*, 12 fév. 1914).
102. *Schnürer*. — L'injection de salvarsan dans la pneumonie infectieuse (*Oester. Woch. f. Tier.*, 26 juin 1913).
103. *Schwerdt*. — La Brustseuche et le Néo-salvarsan (*Zeits. für Veterinärkunde*, nov. 1913, pp. 476-482).
104. *Sezary et Pomaret*. — L'action spirillicide des composés arsénicaux 914 et 190 administrés par la voie buccale (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 3^e Sie XXXIX, 20 avr. 1923, pp. 595-598).
105. *Sicard et Bloch*. — Réactions hématiques au cours de la cure par l'arsénobenzène (*C. R. Soc. Biol.*, 24 déc. 1910).
106. *Smilie (W.-G)*. — The treatment of mal Caderas with tryparsamide (*Journ. Amer. Vet. Med. Ass'n*, sept. 1923).
107. *Supniewski (L.)*. — Zmiany anatomo-patologiczne u zvierzat

- zatrutych Makysmalnémi dawk aminéoarsénobenzolu (Przegl. Epidemiol., t. II, fasc. 3, p. 350).
108. *Thébault (D.)*. — L'arrhéнал (Bulletin de Thérapeutique, 30 août 1902).
109. *Thiroux (H.) et Teppaz (L.)*. — Traitement des trypanosomiasés chez les chevaux par l'orpiment seul ou associé à l'atoxyl ou à l'émétique de potasse. Traitement du Surra chez le dromadaire par l'orpiment seul ou associé à l'émétique ou à l'atoxyl (Annales de l'Inst. Past., t. XXIV, 25 avr. 1920, p. 220-233).
110. *Truche et Guinaud*. — Contribution à l'étude de la lymphangite épizootique (Bull. Soc. cent. Méd. Vét., 30 janvier, 25 février 1917).
111. *Türi*. — L'emploi du néo-salvarsan (Allatorvosi Lapok, juillet 1914).
112. *Tzanck (A.)*. — Incoagulabilité sanguine in vitro par les arsénobenzènes (C. R. Biol., t. LXXXIV, 22 janv. 1921, p. 117).
113. *Udrisky*. — L'atoxyl dans le traitement de la piroplasmose bovine et ovine (Archiva Veterinaria, juillet 1910).
114. *Uhlenhuth*. — Démonstration von mit Atoxyl behandelten Dourine-Kaninchen (Verein für inn. Med. in Berlin, 24 juin 1907, in Deut. Médiz-Woch., 1907, n° 30).
115. *Uhlenhuth, Gross et Dickel*. — Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf Trypanosomen und Spirochäten (Deut. mediz. Woch., 24 janvier 1907, p. 129).
116. *Uhlenhuth et Gross*. — Untersuchungen ueber die Wirkung des Atoxyls auf die Spirillose der Hühner (Arb. aus d. k. Gesund., t. XXVII, f. 2, 1907, p. 231-255).
117. *Uhlenhuth, Hubener et Woithe*. — Experimentelle Untersuchungen über Dourine mit besonderer Berücksichtigung der Atoxylbehandlung (Arb. a. d. Kaiserl. Gesund., t. XXVII, f. 2, 46 p.).
118. *Uhlenhuth et Woithe*. — Experimentelle Untersuchungen über Dourine und besonderer Berücksichtigung der Atoxylbehandlung (Arb. a. d. Kais. Gesund., t. XXIX, f. 2, 1908, p. 1-49).
119. *Velu (H.)*. — Trypanosomiasés des chevaux du Maroc. Guérison de la maladie expérimentale du chien par l'osarsan (Bull. Soc. Path. Exot., t. XII, mai 1919, p. 220).
120. *Id.* — La trypanosomiasé des chevaux au Maroc. Essais du traitement (Bull. Soc. Path. Exot., t. XI, juin 1918, p. 448).
121. *Verge (J.)*. — Recherches sur le traitement de la maladie des chiens (Rec. Méd. vét., 15 nov. 1923, p. 625-637).
122. *Wendelstadt (H.)*. — Ueber Versuche mit neuen Arsenverbindungen gegen Trypanosomen bei Ratten und dabei besbach-

- tete Elblindungen (Berl. klin. Woch., 21 déc. 1908, p. 2263-2268).
123. *Wettengel*. — Influenza pectorale. Son étiologie et son traitement par le néo-salvarsan et l'atoxyl (Tier. Zentral., 1^{er} juill. 1913, p. 285-293).
124. *Wirth*. — Traitement de la pneumonie infectieuse par le Salvarsan (Oester. Woch. für Tier., 19 juin 1913).
125. *Wyssmann*. — Observations sur l'emploi de l'atoxyl dans les formes malignes du coryza gangréneux (Schweiz. Archiv für Tier., juillet 1913, p. 361-371).
126. *Yakimoff* (W. L.). — Essai de traitement de la dourine par l'atoxyl (Rev. Vet. russe, 1909, n° 1, p. 11).
127. *Id.* — Zur Atoxylbehandlung der experimentellen Dourine (Deut. mediz. Woch., 1907, n° 16).
128. *Id.* — De l'action de l'atoxyl sur les globules blancs du sang (Roussky Wratch, 10 mai 1908, p. 645; 24 mai 1908, p. 726).
129. *Id.* — De l'influence de l'arsénobenzol (606) sur la formule leucocytaire du sang (Ann. Inst. Past., t. XXV, mai 1911, p. 41).

7016. — Impr. de la Faculté de Médecine, Jouve & Cie, 15, rue Racine, Paris (3-1926)



